Aus der Medizinischen Klinik I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Ott
des Bürgerhospitals Stuttgart
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

KASUISTISCHER BEITRAG ZUR PARTIALTRISOMIE 9p

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Claudia Fular geb. Kreuzkamp
aus Dortmund

1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0019

Aus der Medizinischen Klinik I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. Ott
des Bürgerhospitals Stuttgart
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen

KASUISTISCHER BEITRAG ZUR PARTIALTRISOMIE 9p

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Claudia Fular geb. Kreuzkamp
aus Dortmund

1982

Dekan:	Professor Dr. med. K. Voigt
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Ott
2. Berichterstatter:	Professor Dr. rer. nat. Dr. med. H. Ritter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einführung	1
2.	Fallbeschreibung	3
2.1	Klinische Untersuchungsergebnisse	3
2.2	Genetische Untersuchungsergebnisse	27
2.3	Zytogenetische Untersuchungsergebnisse	28
2.4	Dermatoglyphische Untersuchungsergebnisse	31
3.	Besprechung	41
3.1	Einteilung der zytogenetischen Arten des Trisomie 9p Syndroms	41
3.2	Untersuchung der Häufigkeit der Translokationspartner vom Chromosom 9 in Fällen von Trisomie 9p	46
3.3	Bedeutung der Bruchstellen am Chromosom 9 und phänotypische Auswirkungen	48
3.4	Einordnung des Probanden in eine Gegenüberstellung der Symptomatologie des Trisomie 9p Syndroms in Bezug zur Bandenanatomie	52
3.5	Differentialdiagnose des klinischen Bildes beim Trisomie 9p Syndrom	55
4.	Zusammenfassung	66
5.	Literaturverzeichnis	69

Einführung

Neben den bekannten Trisomien 13, 18 und 21, die klinisch definierbare Mißbildungssyndrome bedingen, werden auch Partialtrisomien beschrieben, die zwar sehr viel seltener beobachtet werden, aber ebenfalls als Krankheitsbilder aufgefaßt werden können. Innerhalb der C-Gruppe sind die Partialtrisomien 7, 8, 9, 10, 11 und 12 bekannt. Je weniger Fälle bisher zur Beobachtung kamen, umso unsicherer und umstrittener ist das zugehörige Krankheitsbild.

Das Chromosom 9 nimmt in der C-Gruppe eine besondere Stellung ein. Bisher wurde eine komplette Trisomie 9 nur selten gesehen; Partialtrisomien 9 sind dagegen häufiger beobachtet worden.

Die Trisomie 9p ist erstmals von Rethuré et al 1970 beobachtet worden. Sie charakterisierte das klinische Bild dieser Chromosomenaberration durch die Kombination folgender Befunde:

1) Kraniofaziale Mißbildungen wie:
Mikrozephalie, Enophthalmus, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsenstellung, große, breite Nase, wenig modellierte Ohrmuscheln, heruntergezogene Mundwinkel,
hypoplastische Phalangen.
2) Abnormitäten im Hautleisten- und Handfurchensystem.
3) Schwere geistige Retardierung.

Ein Jahr später beschrieben Rott et al (1971) ein Kind mit einem zusätzlichen Chromosom 9, bei welchem der distale Teil des langen Arms fehlte, so daß hier eine Trisomie 9p mit zusätzlichem proximalen Anteil des langen Arms vorlag. Das klinische Erscheinungsbild des Patienten glich den von Rethuré beschriebenen Fällen sehr.

1973 veröffentlichten Rethuré et al 10 bis zu diesem Zeitpunkt beobachtete Fälle. Zur gleichen Zeit wurde von Feingold und Atkins ein Patient mit einer kompletten Trisomie 9 beschrieben.
1974 wurden 3 weitere Fälle von Trisomie 9q- bekannt (Rethuré et al, Schwanitz et al, Turleau et al). Die Ähnlichkeit zu den früheren Fallberichten von Trisomie 9p war bemerkenswert.

Es folgten 1974 und 1975 Veröffentlichungen von Centerwall, Turleau, Lin und Mulcahy über Trisomien des distalen Teiles von Chromosom 9p.

Bis 1979 waren rund 70 Fälle von Partialtrisomien 9p beschrieben worden (Fryns 1979). Die klinische Erscheinung dieser autosomalen Chromosomenaberration stellte sich mit der Zeit immer besser dar, so daß heute von einem klinisch definierbaren Syndrom der Trisomie 9p gesprochen werden kann.

2. Fallbeschreibung

2.1 Klinische Untersuchungsergebnisse

Martin E., geboren 23.8.1975, ist das 1. Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. In der Familie sind keine Erbkrankheiten bekannt. Die Mutter war bei der Geburt des Kindes 25, der Vater 31 Jahre alt. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos und die Geburt erfolgte spontan zum errechneten Termin. Das Kind wog 2 950 g und war 52 cm lang, der Kopfumfang betrug 35 cm. Placenta, Nabelschnur und Fruchtwasser waren unauffällig. Der Apgarwert betrug 10 nach 1 Minute.

Im Alter von 3 Tagen wurde das Kind wegen einer Hyperbilirubinämie in einer auswärtigen Kinderklinik aufgenommen. Das Bilirubin im Serum betrug 23,2 mg%. Klinisch bot das Kind außer dem Ikterus eine Muskelhypotonie und eine periorale Cyanose. Der Hautturgor war etwas vermindert. Die Leber war 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Der rechte Hoden war nicht descendiert. Es bestand ein kleiner Nabelbruch.

Die Ursache der Hyperbilirubinämie blieb ungeklärt. Die Blutgruppe von Mutter und Kind war B Rh-positiv; der Coombstest negativ. Das Blutbild war normal. Serologische Untersuchungen auf Lues, Cytomegalie, Listeriose, Toxoplasmose und Hepatitis B blieben negativ. Die Behandlung erfolgte durch Austauschtransfusion und anschließende Fototherapie. Nach Beendigung der Austauschtransfusion trat bei dem Kind ein cerebraler Krampfanfall auf, der durch Calciumsubstitution durchbrochen werden konnte. Unter Calciumbehandlung kam es nicht mehr zu Krampfanfällen. Der Liquor war unauffällig; das EEG war normal. Es fiel eine Hyperreflexie der Beine auf.

Während der ersten Lebenswochen kam es häufig zu einer Belastungscyanose und zu starken Pulsschwankungen mit Tachykardien von über 200/min. Röntgenologisch war das Herz unauffällig. Das EKG war normal. Mit 1 Monat fiel das Kind durch eine starke Blähung des Abdomens, eine Abduktionshemmung der Hüftgelenke und eine Schädelasymmetrie auf. Im Alter von 6 Wochen wurde das Kind nach Hause entlassen.

Mit 5 Monaten wurde es nachuntersucht. Den Eltern waren keine Besonderheiten an dem Kind aufgefallen. Es trank gut und gedieh. Es wog 6 100 g, war 62 cm lang und hatte einen Kopfumfang von 39,3 cm. Das Gesicht des Kindes war deutlich asymmetrisch mit einer Abflachung der linken Seite. Die Fontanelle maß 5 x 7 cm und reichte weit in die Stirn hinein. Es bestand ein Strabismus divergens. An den brechenden Medien und am Fundus ließ sich kein pathologischer Befund erheben. Das Abdomen war ausladend. Der internistische Befund war sonst außer dem Hodenhochstand rechts und der Nabelhernie unauffällig.

Die psychomotorische Entwicklung des Kindes war deutlich verzögert. Es fixierte nur kurzfristig und konnte nicht greifen; es reagierte auf Geräusche. Die Spontanmotorik war spärlich. Die Muskulatur war jetzt allgemein hyperton mit einer Betonung der linken Körperhälfte. Die Hände waren gefaustet. Es bestand ein Adduktorenspasmus mit einem deutlichen Überkreuzungsphänomen der Beine. In Rückenlage nahm das Kind eine skoliotische Körperhaltung ein. In Bauchlage wurde der Hals überstreckt, der Oberkörper auf die Arme aufgestützt. Während der Untersuchung waren wiederholt Streckspasmen der Beine zu beobachten. Landaureaktion und Sprungbereitschaft waren negativ.

Die Röntgenaufnahme des Beckens ergab ein plumpes Beckenskelett mit fehlender Ossifikation der Femurkopfkerne und der Schambeine. Der Schädel war mesozephal konfiguriert. Nähte, Impressiones digitatae und Sella waren normal.

Es wurde der Verdacht auf das Vorliegen eines Mißbildungssyndroms geäußert, die Abklärung jedoch verschoben. Unter dem Eindruck des klinischen Bildes einer spastischen Cerebralparese, die bei einem Kernikterus nach Hyperbilirubinämie hätten entstanden sein können, wurde eine krankengymnastische Übungsbehandlung eingeleitet.

Im Alter von 9 1/2 Monaten - das Kind wog jetzt 7 300 g, war 67 cm groß und hatte einen Kopfumfang von 41 cm - waren auch nach regelmäßig durchgeführter krankengymnastischer Behandlung keine Fortschritte in der statomotorischen Entwicklung festzustellen. Der Eindruck der allgemeinen Entwicklungsverzögerung hatte sich verstärkt. Das Kind machte keine Versuche zu vokalisieren oder silbenähnliche Laute zu bilden, es fremdelte nicht; es fixierte kurzfristig, griff aber nicht. Es konnte sich nicht vom Bauch auf den Rücken oder umgekehrt drehen, nicht sitzen oder sich abstützen. Der Muskeltonus war erhöht, eine Seitendifferenz ließ sich aber nicht mehr nachweisen. Der ASTNR war positiv, die Sehnenreflexe waren deutlich gesteigert. Jetzt wurde ein Mikrozephalus registriert, die Fontanelle war immer noch sehr groß. Die Ohrmuscheln erschienen groß und wenig modelliert, die Hände waren plump, die Zeigefinger kurz, es bestand eine Dreifingerfurche bds. und eine Klinodaktylie. Der schlaffe, große Bauch, die Nabelhernie und der Hodenhochstand waren weiterhin nachweisbar.

Das Blutbild war normal. Im Serum fanden sich Normalwerte für Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, SGOT, SGPT und Harnstoff-N. Auch die quantitative Aminosäurenanalyse im Serum ergab keinen differentialdiagnostischen Hinweis. Das EEG zeigte eine geringe fokale Verlangsamung der Grundaktivität temporal links.

Im Alter von 12 Monaten - Gewicht 7 880 g, Länge 71,5 cm, Kopfumfang 43 cm - war die stark verzögerte Entwicklung weiterhin für das klinische Bild bestimmend. Daneben berichteten die Eltern über erhebliche Probleme bei der Nahrungsaufnahme des Kindes und sein gelegentliches Erbrechen; das Kind schreie oft unmotiviert. Es hatte inzwischen gelernt, sich vom Rücken auf den Bauch und umgekehrt zu drehen, konnte aber nicht frei sitzen. Landaureaktion und Sprungbereitschaft waren weiterhin negativ. Die Muskulatur erschien jetzt hypoton, nur im Bereich der Adduktoren war der Tonus noch erhöht. Die Muskeleigenreflexe waren gesteigert. Eine Knickfußdeformität beider Füße wurde jetzt deutlicher. Sonst hatte sich das äußere Erscheinungsbild nicht geändert. Die große Fontanelle war weiterhin offen; der Strabismus divergens war unverändert. Sprachliche Äußerungen waren bisher nicht beobachtet worden. Röntgenologisch fand man jetzt an den Handwurzeln eine deutliche Verzögerung der Ossifikation: es waren noch keine Handwurzelknochen sichtbar; die Mittelphalangen der digiti V waren verkleinert; es bestand eine diffuse Osteoporose des Handskeletts. An der Halswirbelsäule ließen sich keine Besonderheiten feststellen. Die Röntgenaufnahme der Beine zeigte eine vermehrte Strahlentransparenz des Skeletts und eine Verkleinerung des linken Femurkopfkernes. Das Blutbild und der Urinstatus waren normal, ebenso die quantitative Aminosäurenausscheidung im 24-Stunden-Urin.

Jetzt wurde auch die Chromosomenanalyse veranlaßt. Auf die erhobenen Befunde wird im Abschnitt 2.3 dieser Arbeit näher eingegangen. Es wurde die Diagnose einer Partialtrisomie 9p gestellt.

Bei der Untersuchung mit 15 Monaten wog das Kind 8 350 g, war 75 cm lang, der Kopfumfang betrug 43,5 cm. Die statomotorische Entwicklung zeigte jetzt geringe Fortschritte: das Kind konnte greifen und Gegenstände transferieren, es saß frei und konnte sich hinknien; stehen oder krabbeln konnte es nicht. Während der Untersuchung schrie das Kind schrill und monoton; es sprach keine Silben oder Wörter. Man hatte den Eindruck, daß das Gehör des Kindes gut ist; es bestand weiterhin der Strabismus divergens. Augenärztlich war eine Hornhautverkrümmung festgestellt worden. EEG-Befund: Biokzipital bei geschlossenen Augen 7/sec.-Theta-Wellen mit Amplituden zwischen 30 und 50 mvolt. Eingelagert sind immer wieder Wellen aus angrenzenden Frequenzbereichen. Eine signifikante Seitendifferenz liegt nicht vor. Keine Zeichen latenter Krampfbereitschaft. Die Aminosäurenkonzentration im Serum wurde noch einmal überprüft: sie war normal.

Bei einer Untersuchung im Alter von 22 Monaten berichteten die Eltern, daß das Kind einmal hochfieberhaft mit einem Infekt der oberen Luftwege erkrankte. Die Nahrungsaufnahme war vorübergehend durch gehäuftes Spucken erschwert. Das Kind wog 9 750 g, war 81 cm lang und hatte einen Kopfumfang von 45 cm. Das Kind hatte noch nicht gelernt sich selbst hinzusetzen; blieb aber frei sitzen, wenn man es in diese Stellung brachte. Es hatte jetzt auch eine Stehbereitschaft und konnte mit Unterstützung stehenbleiben; sprachliche Äußerungen waren noch nicht zu vernehmen, das Kind bildete nur unartikulierte Laute.

Klinischer Befund (siehe Fotographien des Kindes): brachyzephaler Schädel, Fontanelle 2 x 2 cm offen. Strabismus divergens, große, wenig modellierte Ohrmuscheln tief angesetzt. Sieben Zähne (Oberkiefer 4, Unterkiefer 3). Kurzer, plumper Thorax, Lunge unauffällig, Herzaktion regelrecht. Leises Systolikum. Abdomen ausladend, weich, Leber und Milz nicht vergrößert. Harte Kotsäule im linken Unterbauch tastbar. Muskeltonus vermindert. Kurze Zeigefinger, Klinodaktylie und Brachymesophalangie des 5. Fingers bds.; nur eine Interdigitalfurche am 5. Finger links, bds. Dreifingerfurche mit wellenartigem Verlauf. Hypoplasie der Zehennägel. Knickfüße.
Labor: Blutbild: Calcium, Phosphat, alk. Ptase, Gesamteiweiß mit Elektrophorese, Harnstoff-N, Cholesterin und Aminosäuren im Serum normal.

Untersuchung im Alter von 27 Monaten

Gewicht 10,8 kg, Länge 86 cm, Kopfumfang 46 cm. Das Kind wird in einer Förderungseinrichtung für Behinderte betreut. In den letzten 5 Monaten waren keine akuten Erkrankungen aufgetreten. Weiterhin bestanden pflegerische Schwierigkeiten wegen des Eßverhaltens und des unmotivierten Schreiens. Das Kind spricht weiterhin nicht, lediglich Schreien und juchzende Laute sind vorhanden. Das Kind nimmt optischen Kontakt auf. Es spielt mit Gegenständen, sitzt frei und steht mit Unterstützung; der Strabismus ist unverändert. Internistischer Status unverändert,Sehnenreflexe seitengleich normal, keine Pyramidenbahnzeichen. Muskeltonus vermindert. Persistierender Greifreflex palmar.

Elektromyographische Untersuchungen:
Im rechten und linken Quadriceps sowie im rechten und linken Deltoideus und des rechten Gastrocnemius findet sich bei der Insertion keinerlei myotone Entladung; bei völliger Ruhe keine

Fasciculation; bei mäßiger bis starker Willkürinnervation lediglich im Bereich des rechten Deltoideus überhöhte und etwas aufgesplitterte Aktionspotentiale; im übrigen unauffällige physiologische Aktionsmuster.

Beurteilung: Kein Hinweis für myogene Myopathie oder Myotonie in den untersuchten Muskelgruppen.

Untersuchung im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten

Das Kind war weiterhin regelmäßig krankengymnastisch betreut worden. Es hatte in der Zwischenzeit gelernt frei zu stehen und wenige Schritte zu tun. Der Junge wog 11,9 kg, war 89 cm groß, der Kopfumfang betrug 44,3 cm. Die äußeren Stigmata waren unverändert. Herz und Lunge waren klinisch unauffällig. Der Blutdruck betrug 90/60 mm Hg. Im Unterschied zur Voruntersuchung waren jetzt die peripheren Reflexe deutlich gesteigert. Das EEG zeigte eine leichte Allgemeinstörung in Form einer Grundaktivitätsverlangsamung, die besonders über der linken Hemisphäre zentrotemporal links betont war. Zeichen einer latenten Krampfbereitschaft fehlten. Vom Augenarzt war das Kind inzwischen mit einer Brille versorgt worden. Es konnte noch nicht sprechen.

Die Röntgenkontrolle des Beckens zeigte eine Teilaplasie des Os pubis bds. im medialen und caudalen Anteil und eine gering verzögerte Ossifikation des Os ischii. Der Entwicklungsstand der Hüftgelenke war altersentsprechend. Die Aufnahme beider Füße im seitlichen Strahlengang ergab eine altersentsprechende Skelettstrukturierung und keinen Hinweis auf einen Talus verticalis. Die klinische konsiliarische Untersuchung in der Orthopädischen Klinik (Chefarzt: Priv.-Dozent Dr.Parsch) ergab folgenden Befund: Assistiertes, tapsiges Gangbild beim Barfußgang auf ebener Erde. Vermehrte

Valgusstellung des Rückfußes. Abflachung des Fußlängsgewölbes, das auch im Zehenstand nicht vollständig aufgerichtet werden kann. Brachyphalangie aller Zehen. Kutane Syndaktylie II/III bds. Brachyphalangie der Langfinger. Hüftgelenksbeweglichkeit Streckung/Beugung 10/0/120, Abduktion 50/0/40, Iro/Aro 50/0/40. Neben der neurophysiologischen Übungsbehandlung wurde orthopädischerseits keine Zusatzbehandlung für indiziert gehalten.

Zu dieser Zeit wurde das Kind auch päd-audiologisch von Frau Dr. M. Katz untersucht: Das Kind machte einen schwer cerebral geschädigten Eindruck und zeigte kein Sprachverständnis. Verständnis für die Spielaudiometrie war deshalb auch nicht bei ihm zu erreichen. Hörreaktionen konnten aber im freien Schallfeld auf Sinustöne, Geräusche und Kinderlieder sehr deutlich beobachtet werden, und zwar bei Lautstärken zwischen 30 und 50 dB, was für ein normales Hörvermögen spricht. Auch Ablenkteste mit verschiedenen frequenzgeprüften Instrumenten im Frequenzbereich 300-6900 Hz verliefen alle positiv. Auf hohe Lautstärke reagierte der Proband sehr empfindlich mit Weinen und ängstlichem, erschrockenem Gesichtsausdruck. Ein objektiver Nachweis des Hörvermögens mit Impedanzmessung und Stapediusreflexaudiometrie ist bei der Unruhe und Ängstlichkeit des Kindes nicht gelungen. Doch besteht kein Zweifel, daß es normal hört.

Das Kind wurde dann im Alter von 3 Jahren und 11 Monaten nachuntersucht. Es wog inzwischen 13,6 kg, war 97 cm groß, der Kopfumfang betrug 46,5 cm. Die Fortschritte der motorischen Entwicklung sind weiterhin sehr verlangsamt; das Kind hat gelernt, sich an Gegenständen aus dem Sitz hochzuziehen, mit Unterstützung in der Wohnung zu gehen und macht auch im Freien selbständig Schritte.

Bei allen Bewegungen ist das Kind sehr "ängstlich", Aus dem Sitz kann es sich noch nicht frei hinstellen. Das Kind spielt mit Bauklötzen, Legosteinen und einfachem Spielzeug auch im Sandkasten. In der Einzelbetreuung bei der Beschäftigungstherapie arbeitet das Kind sehr gut mit. In Kontakt mit anderen Kindern habe es immer sofort Angst und schreie dann nur. Die Aufnahme in einer kleinen Kindergartengruppe für schwer Behinderte stand kurz bevor. Das Kind spricht weiterhin nichts, sondern nur unartikulierte Laute. Es macht sich verständlich, indem es auf bestimmte Dinge zeigt, die es gerne haben möchte. Bei den Mahlzeiten muß das Kind gefüttert werden; es kann zwar einen Löffel zum Mund führen, aber die Speisen damit nicht vom Teller greifen. Das Kind scheint mit der linken Hand geschickter hantieren zu können als mit der rechten.

Befund: Psychomotorisch stark retardierter Junge, der in seinen Bewegungen unsicher wirkt, aber im Zimmer tatsächlich einige Schritte selbständig gehen kann. Er weint unmotiviert zwischendurch kläglich und stößt immer wieder unartikulierte Laute aus. Vom klinischen Befund her sind besonders auffällig: die Mikrozephalie, der dichte Haarwuchs, der Strabismus divergens, die großen Ohrmuscheln mit anomal gelegenen Gehörgängen; der Thorax wirkt verkürzt und hat einen vermehrten ap-Durchmesser; das Sternum ist kurz; Herz und Lunge sind klinisch unauffällig; es besteht eine Rektusdiastase und immer noch die Nabelhernie; das Kind hat einen Hodenhochstand rechts und einen Pendelhoden links. Der Zahnstatus ist vollständig, dabei wirken die Schneidezähne kurz wie abgesägt. An den Extremitäten besteht eine Verkürzung der 2. und 5. Finger beider Hände; die Nägel sind hypoplastisch, es besteht eine partielle Schwimmhautbildung zwischen dem 2. und 3.

Finger bds. Der Muskeltonus der Extremitäten ist deutlich erhöht, die Sehnenreflexe sind symmetrisch gesteigert.

Vom Augenarzt liegt folgender zusammenfassender Bericht vor: "Der Junge hatte einen Strabismus divergens des rechten Auges. Der übrige Befund war bds. normal. Die Skiaskopie ergab anfangs rechts eine Myopie mit Astigmatismus und links einen Astigmatismus mixtus. Im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit hat dann die Kurzsichtigkeit zugenommen. Visusangaben waren nie erreichbar. Im August 1978 wurde eine erste Brille verordnet und im April 1979 eine stärkere (re. -4,0 sph. comb. -2,5 cyl/5° und li. -2,5 sph. comb. -2,5 cyl/175°). Diese Brille sollte ständig getragen werden. Bei der schweren allgemeinen Behinderung des Kindes konnte die eigentlich notwendige Occlusionsbehandlung nicht durchgeführt werden. Das rechte Auge fixiert nicht und ist sicher amblyop."

Die Mutter des Patienten wurde im Frühjahr 1979 erneut schwanger. In der 15. Schwangerschaftswoche wurde von Professor Dr. W. Jonatha, Ulm, die Amniozentese durchgeführt. Es fanden sich ein normaler weiblicher Karyotyp und Normwerte für das Alpha-Fetoprotein. Für diese Mitteilung und die Nachbestimmung des Karyotyps der Mutter danke ich Herrn Prof. Dr. Vogel, Direktor des Institutes für Klinische Cytogenetik der Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Hochschule Ulm. Inzwischen ist das Kind termingerecht mit einem Gewicht von 3 500 g geboren worden und vom behandelnden Kinderarzt bei wiederholten Untersuchungen als gesund befunden worden.

Zusammenfassende Beurteilung der Entwicklung des Probanden

Die Schwangerschaft und Geburt waren normal; die Neugeborenenperiode war durch die Hyperbilirubinämie mit Austauschtransfusion kompliziert. Die körperliche Entwicklung des Kindes verlief verzögert. Das Gewicht lag häufig unter oder im Bereich der 3. Perzentile, die Körperlänge entsprach der 3. bis 10. Perc., der Kopfumfang lag anfangs im Normbereich, blieb aber dann im Wachstum zurück und lag nach wenigen Monaten stets unterhalb des Normbereichs. Das Zahnalter war verzögert: mit 2 Jahren hatte der Junge erst 7 Zähne. Die motorische Entwicklung war stark retardiert, sie wurde erstmals im Alter von 5 Monaten registriert. Erst mit 15 Monaten konnte das Kind greifen und sitzen; krabbeln und stehen erlernte es erst im Laufe des 3. Lebensjahres. Erst mit 3 3/4 Jahren konnte es die ersten Schritte selbständig tun. Die sprachliche Entwicklung machte fast überhaupt keine Fortschritte. Bis zum Alter von fast 4 Jahren ist kein Sprachvermögen zu beobachten. Im Alter von 15 Monaten konnte das Kind lallen oder nur monoton oder schrill schreien. Im Laufe des 3. Lebensjahres kamen etwas differenziertere Lautbildungen hinzu und das Kind begann mit Zeichengebung Wünsche deutlich zu machen. Eine päd-audiologische Behandlung soll versucht werden, wenn das Kind 5 Jahre alt geworden ist.

Die visuellen Funktionen sind auch stark beeinträchtigt. Im einzelnen geht dies aus dem augenärztlichen Befund hervor.

Von einer sozialen Entwicklung konnte bis zum Alter von fast 4 Jahren kaum gesprochen werden. Das Kind schien Aufforderungen zu verstehen und versuchte, mit Gesten und Lauten seine Wünsche deutlich zu machen. An eine selbständige Nahrungsaufnahme war

bis dahin nicht zu denken, das Kind mußte stets gefüttert werden. Auch ein Toilettentraining war nicht möglich. Auf andere Kinder reagierte das Kind mit ängstlichem Schreien.

Die körperlichen Auffälligkeiten wurden zum Teil bereits im frühen Säuglingsalter registriert. Als das Kind 5 Monate alt war, lag der Verdacht nahe, daß eine chromosomale Störung vorliegen könnte.

Folgende Befunde charakterisieren das Krankheitsbild:

Erhebliche Verzögerung der statomotorischen, geistigen und sprachlichen Entwicklung.
Längenwachstum im unteren Normbereich.
Mikrozephalie mit brachyzephalem Schädel und Bestehenbleiben der großen Fontanelle bis zum Ende des 2. Lebensjahres. Auffälliges Gesicht: Strabismus divergens, Myopie, Amblyopie und Hornhautverkrümmung; große, tief angesetzte und wenig modellierte Ohrmuscheln und anomal gelegener äußerer Gehörgang. Plumper Thorax mit kurzem Sternum, schlaffe Bauchdecken mit Rektusdiastase und Nabelhernie.
Lageanomalie der Hoden.
Keine Hinweise auf pulmonale oder kardiale Mißbildungen oder pathologische Befunde der Abdominalorgane.
Skelett: kurze Zeigefinger, Klinodaktylie, kutane Syndaktylie am 2. und 3. Finger bds., Brachymesophalangie digiti V, Nagelhypoplasien. Verzögerung des Skelettalters. Knickfußdeformität bds., Skelettanomalien am Becken mit einer Teilaplasie des Os pubis.
Neurologischer Befund: Abgesehen von der erheblichen Entwicklungsverzögerung, Hypotonie der Rumpfmuskulatur, Spastik der unteren Extremitäten

mit Muskelhypertonie und Reflexsteigerung, keine cerebralen Krampfanfälle.
EEG-Befunde nicht eindeutig pathologisch.
Elektromyographische Untersuchungen normal.
Normale Befunde der Routine-Laboruntersuchungen, des EKG und des Aminosäuren-Stoffwechsels.

Abgesehen von pflegerischen Problemen wegen der Entwicklungsverzögerung und der Fütterungsschwierigkeiten umkomplizierter Verlauf ohne schwere interkurrente Erkrankungen.

Photographien des Patienten im Alter von knapp 2 Jahren.

Bilder 1 und 2 lassen den leeren Gesichtsausdruck und den Strabismus divergens erkennen. Der Mund steht oft offen.

Bilder 3 und 4 zeigen das ausladende Abdomen und angedeutet die Nabelhernie sowie das kleine Skrotum.

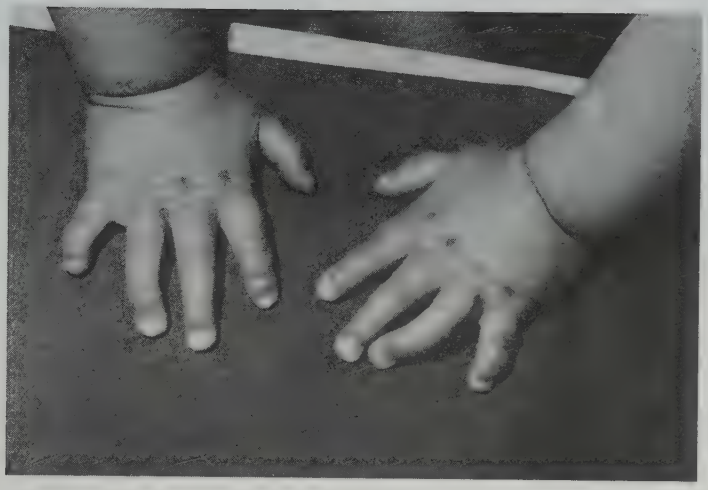


Bild 5: Auf dem Bild zeigt sich die Verkürzung der Zeigefinger und die Klinodaktylie

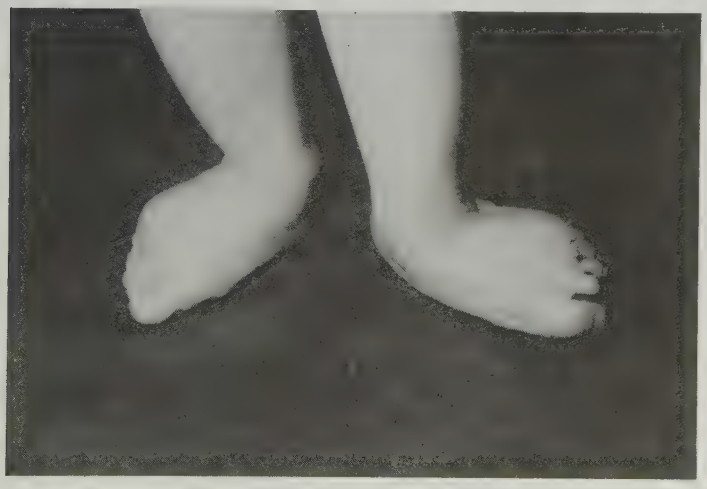
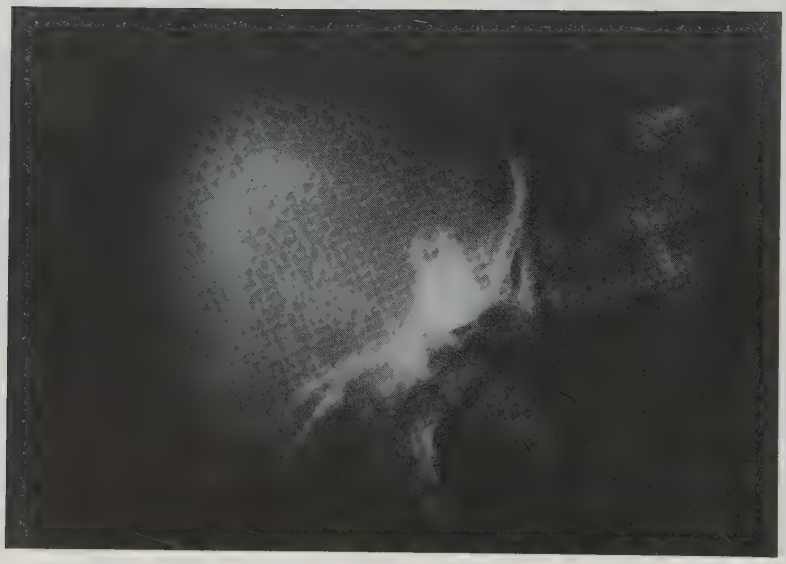
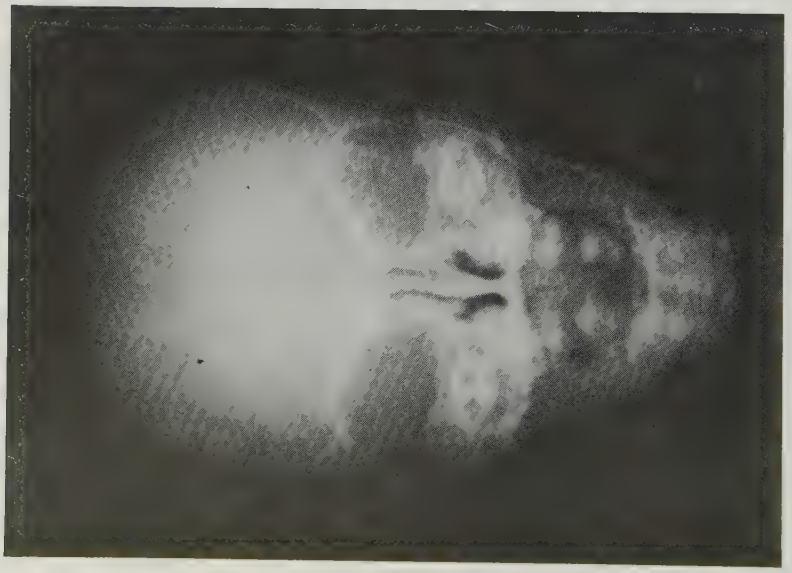


Bild 6: Die Füße des Probanden fallen durch ihre Knickfußdeformität auf

Röntgenbild 1



Röntgenbild 2



Schädelaufnahmen in 2 Ebenen im Alter von 5 Monaten. Man erkennt die mangelnde Verkalkung sowie die weit offene Fontanelle; auffallend ist die Unschärfe und geringe Weite der Coronarnähte, die auf eine mögliche leichte intrakranielle Drucksteigerung schließen lassen. Schaltknochen zwischen den beiden Lambdanähten als Nebenbefund.

Röntgenbild 3

Abdomenübersichtsaufnahme im Alter von 5 Monaten. Verzögerte Schambeinossifikation bei etwas dehiszent erscheinender Sitzbeinstellung.

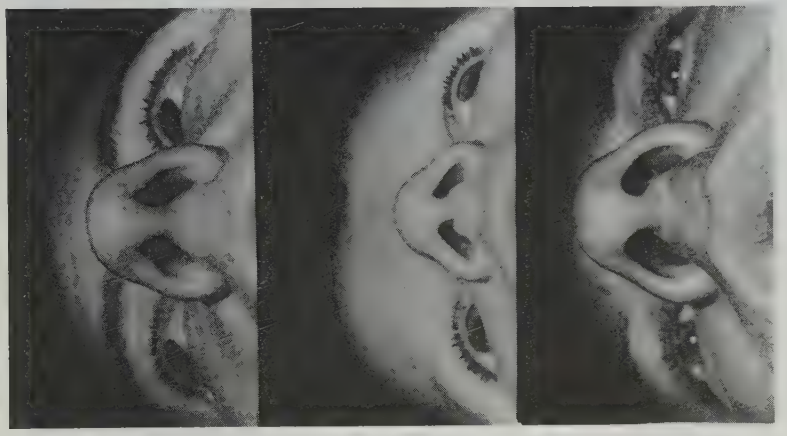
Röntgenbild 4

Röntgenaufnahme der Hand im Alter von 1 Jahr. Deutliche Wachstumsretardierung, noch keine Ossifikation der carpalen- und Rollenepiphysen. Ausgeprägte Osteoporose mit Corticalisverdünnung. Brachyphalangie V mittel- und endphalangial.

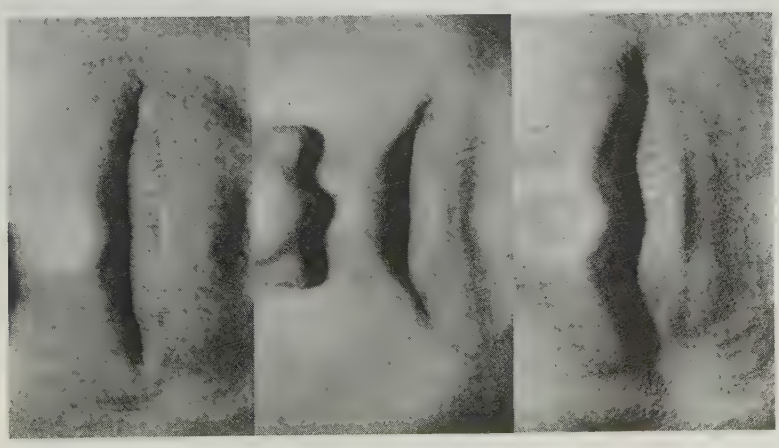
Vergleichende Fotos der Eltern und des Probanden

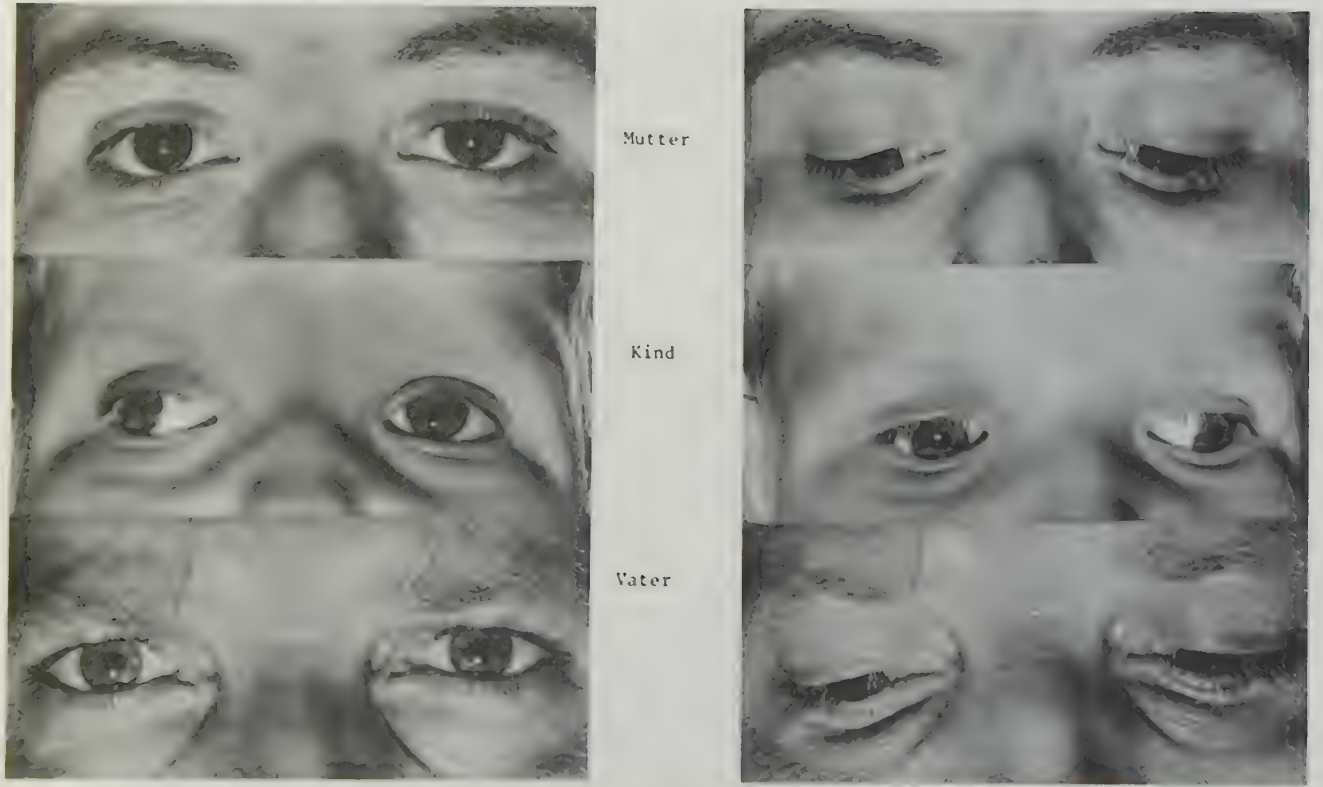
Abbildungen: Vergleich der Nasen- und Mundkonturen

Mutter Kind Vater



Mutter Kind Vater





Abbildungen: Man erkennt die beim Probanden schräg nach außen unten verlaufende Lidachsenstellung

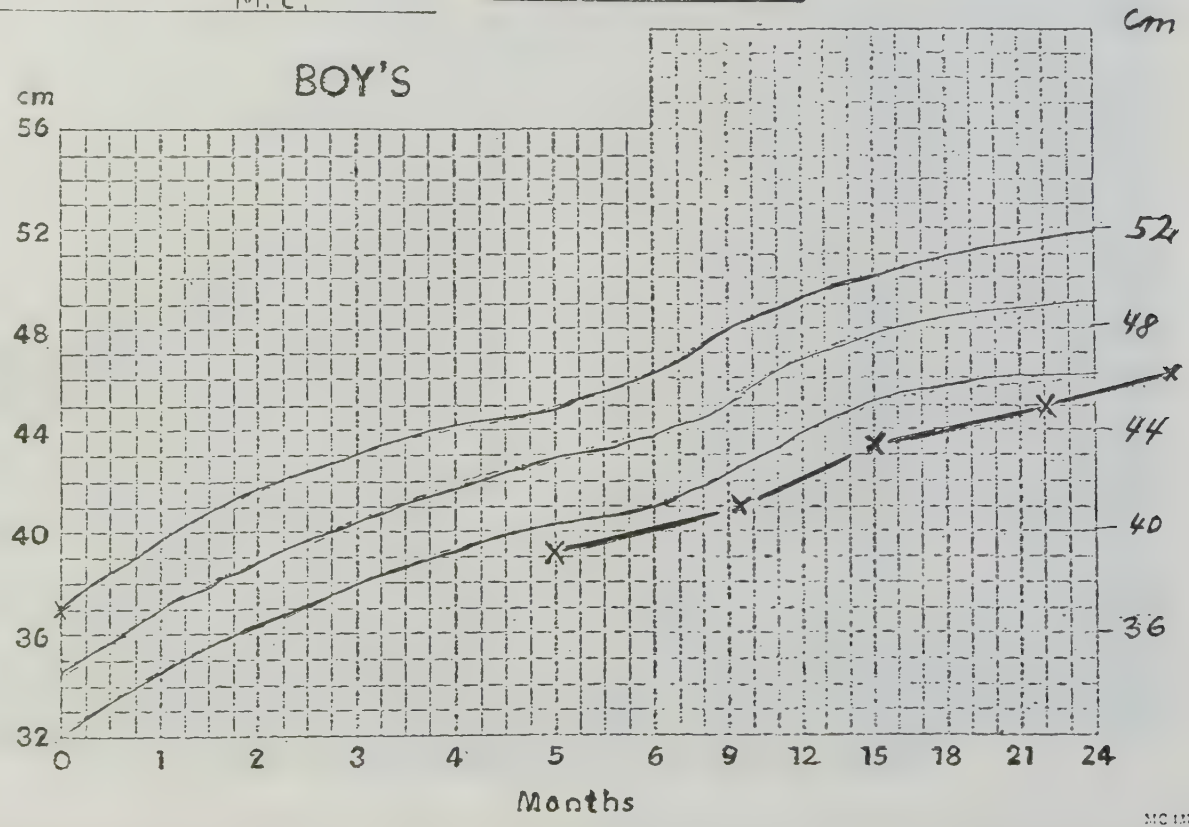
Abbildungen: Aufnahmen der Ohrmuscheln im Vergleich

Mutter Kind Vater

Clinic No. _____

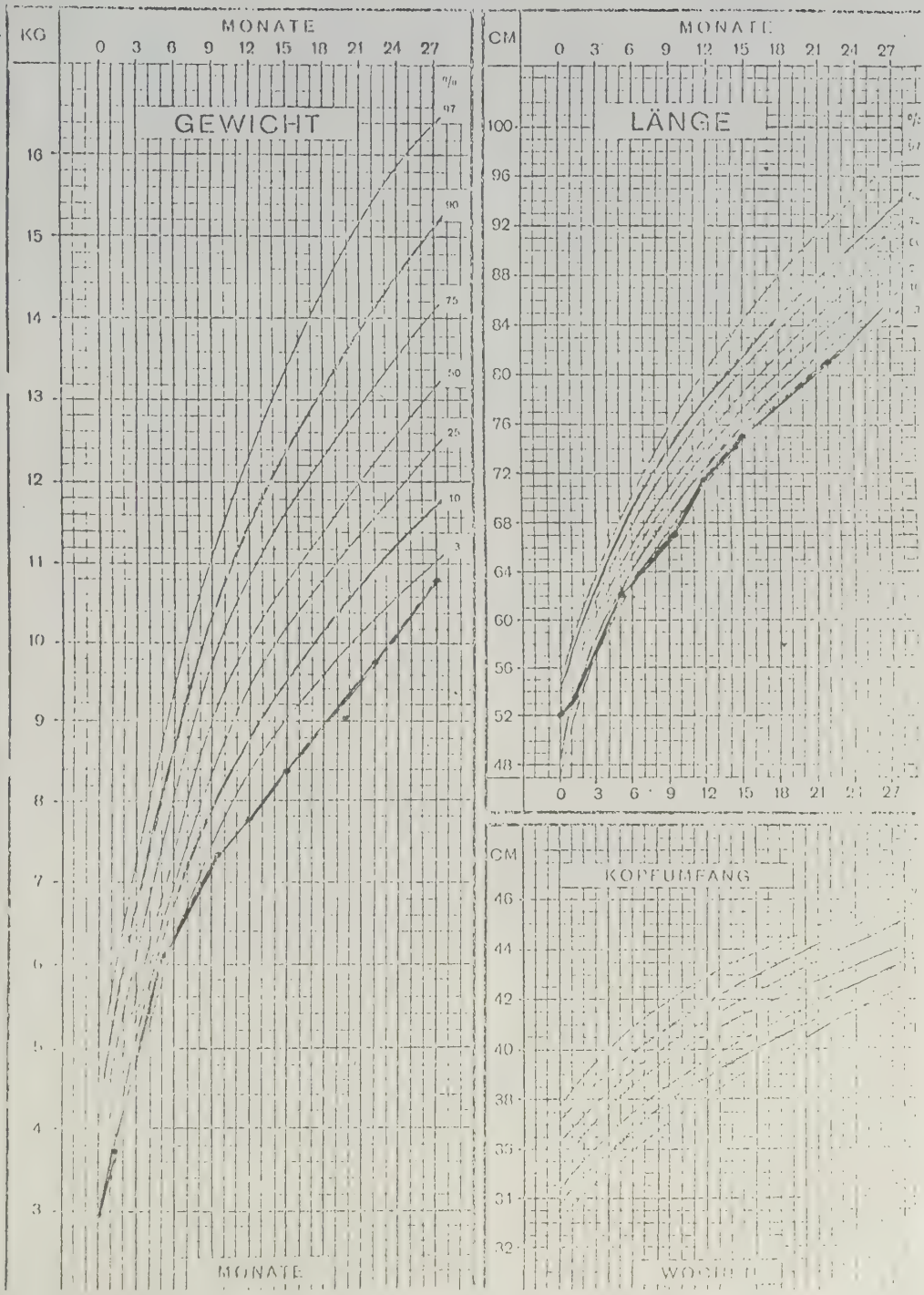
Name M. E.

HEAD CIRCUMFERENCE CHART
PEDIATRIC NEUROLOGY



KNABEN I

NAME: GEB. DAT. JO. NO.



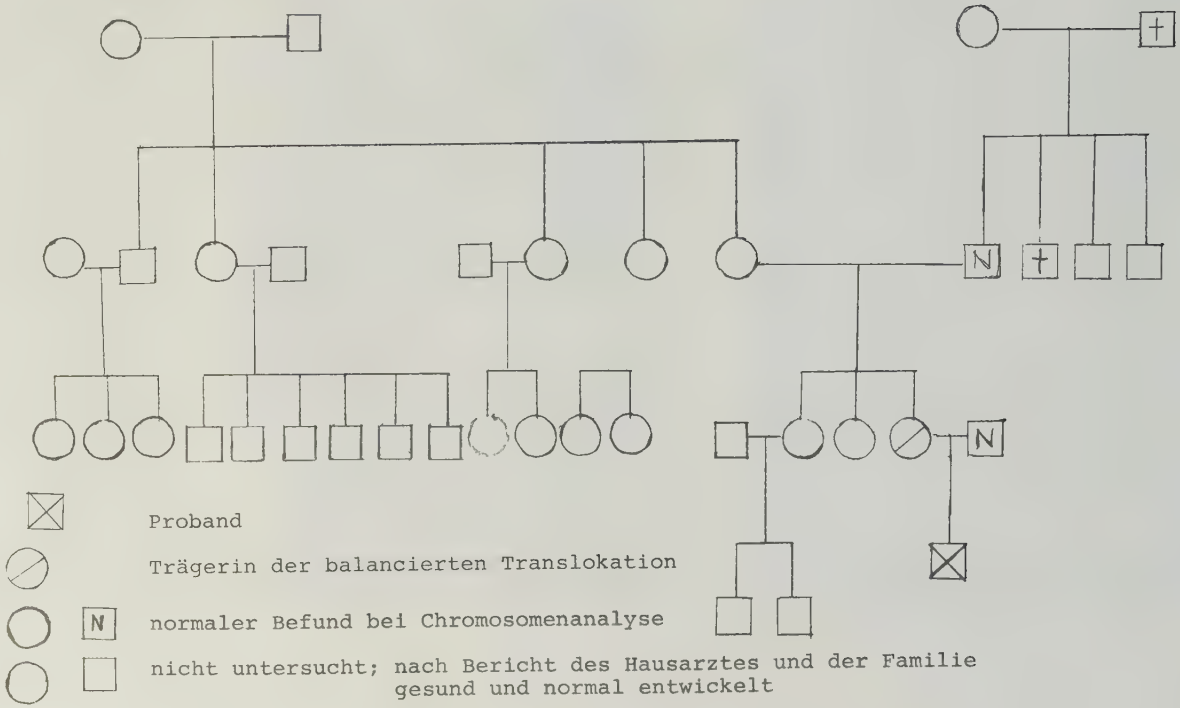
NACH DEN ANTHROPOMETRISCHEN TAFELN DES CHILDREN'S MEDICAL CENTER, BOSTON.

	03.06.76 Serum µmol/1	19.08.76 Urin µmol/24h	19.11.76 Serum µmol/1	13.06.77 Serum µmol/1
Taurin	170	normal	148	183
Asparagin	256	5	302	253
Threonin		13		
Serin	200	67	249	214
Prolin	normal	normal	normal	normal
Glutamin	329	normal	124	144
Glycin	372	111	431	296
Alanin	541	76	634	357
Valin	265	3	355	319
Cystin	4	15	-	40
Methionin	16	5	36	20
Isoleucin	51	3	99	77
Leucin	129	16	216	147
Tyrosin	54	20	112	55
Phenylalanin	26	17	91	74
Homocystin	-	-	-	-
Ornithin	90	2	129	98
Lysin	173	9	288	179
Histidin	82	150	93	102
Tryptophan	7	-	28	-
Arginin	64	-	111	83

Tabelle: Aminosäurenkonzentration im Serum bei einem Kind mit Trisomie 9p im Alter von 9 1/2, 15 und 22 Monaten und Aminosäurenkonzentration im 24-Stunden-Urin im Alter von 12 Monaten.

2.2 Genetische Untersuchungsergebnisse

Stammbaum der Familie E.

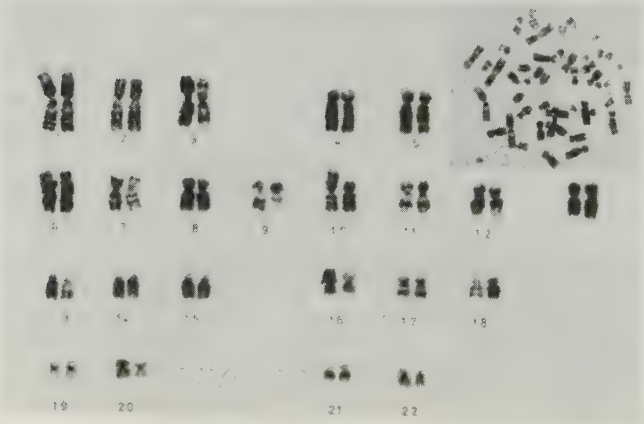


2.3 Zytogenetische Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden in der I. Medizinischen Klinik des Bürgerhospitals in Stuttgart durchgeführt. Die Chromosomenanalyse erfolgte aus Lymphozyten von peripherem Blut; Modifikation nach Moorhead und Mitarbeiter.

Bei der Chromosomenanalyse der Mutter des Probanden wurden 10 Mitosen karyotypiert. Dabei fand sich 10mal eine Translokation des Chromosoms 9 auf Chromosom 10 an den Bruchstellen q21 und p1, distal des Zentromers, etwa p14 oder p15. Die Heterochromatinbande p12 ist noch sicher vorhanden, die Bande p14 ist fraglich.

Abbildung: Karyotypus der Kindesmutter.



Die Chromosomenanalyse Nr. 107/76 des Probanden ergab von 34 gezählten Mitosen 32mal, d.h. zu 95 % eine Partialtrisomie von Chromosom 9. (1 gezählte Metaphase hatte 46, eine weitere 45 Chromosomen.

Die Chromosomenanalyse des Kindesvaters, der Eltern und der Schwester der Translokationsträgerin blieben ohne pathologische Befunde.

	Ausgezählte Mitosen	Karyotypierungen	Anzahl der Chromosomen 39	42	43	44	45	46	47	Befund
Proband	34	5					1	1	32	47,XY,9p+
Mutter	36	10						36		46,XX,t(9;10) q21;p14)
Vater	34	6					3	31		46,XY
Großmutter	6	3	1	1		1		3		46,XX
Großvater	21	6				1	4	16		46,XY
Schwester	33	5			1	2	4	26		46,XX

Es muß davon ausgegangen werden, daß es sich in diesem Fall um eine Spontantranslokation handelt, die bei dem Probanden eine Partialtrisomie 9p verursachte.

Er erhielt zu je einem Chromsom 9 von beiden Elternteilen noch Chromosom 9pter → 9q21 von seiner Mutter.

Der Karyotyp des Probanden ergibt sich demnach als 47, XY, +del (9) pter → q21.

Die Mutter des Probanden war phänotypisch völlig gesund, da es sich bei ihr um eine balancierte Translokation handelte. Man muß annehmen, daß diese durch eine elterliche Mutation ausgelöst wurde, wobei man bedenken sollte, daß die Großmutter des Probanden und der Großvater mütterlicherseits bereits 41 bzw. 42 Jahre alt waren, als die Kindesmutter geboren wurde.

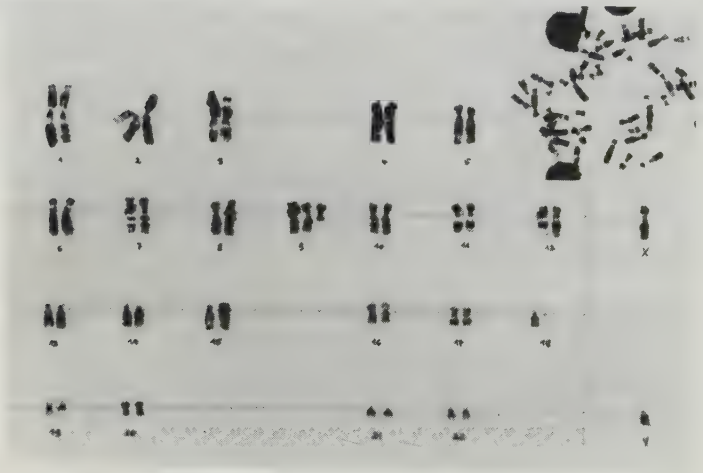
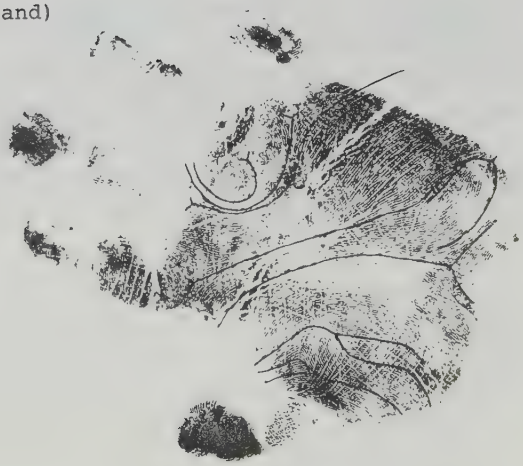


Abbildung: Karyotypus des Probanden

2.4 Dermatoglyphische Untersuchungsergebnisse von Eltern und Proband

Für die Befunderhebung und Auswertung sowie die Serologie bin ich Frau Dr. J. Tillner, Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Tübingen, zu Dank verpflichtet.

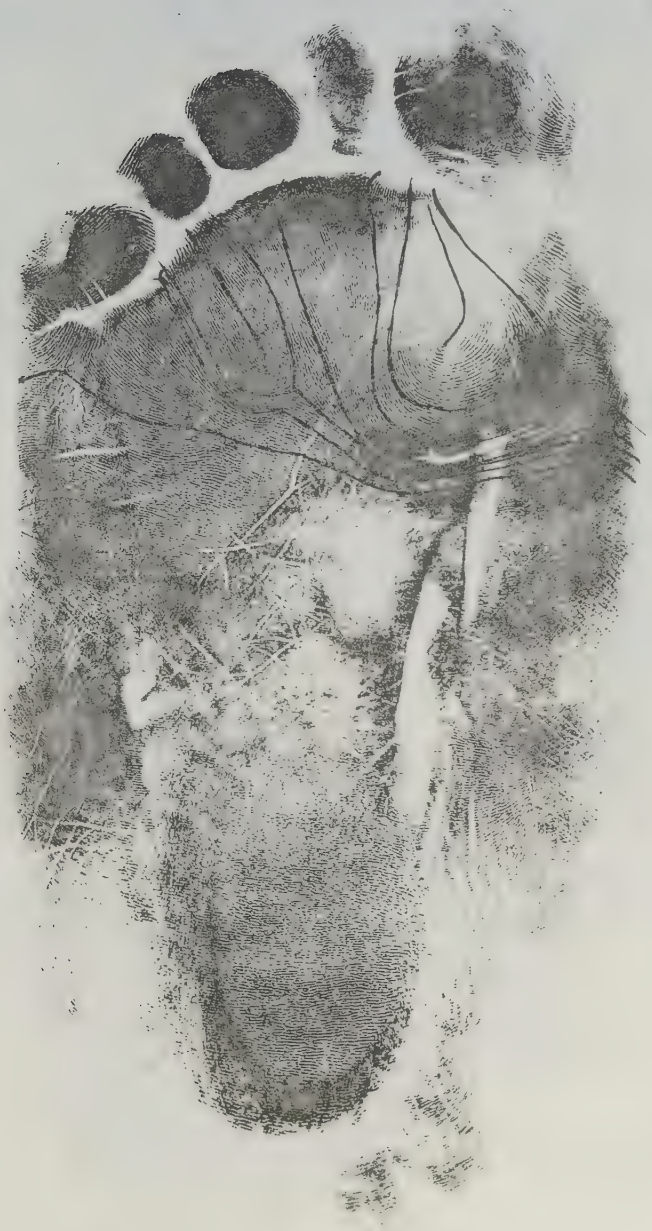
Kind (Proband)



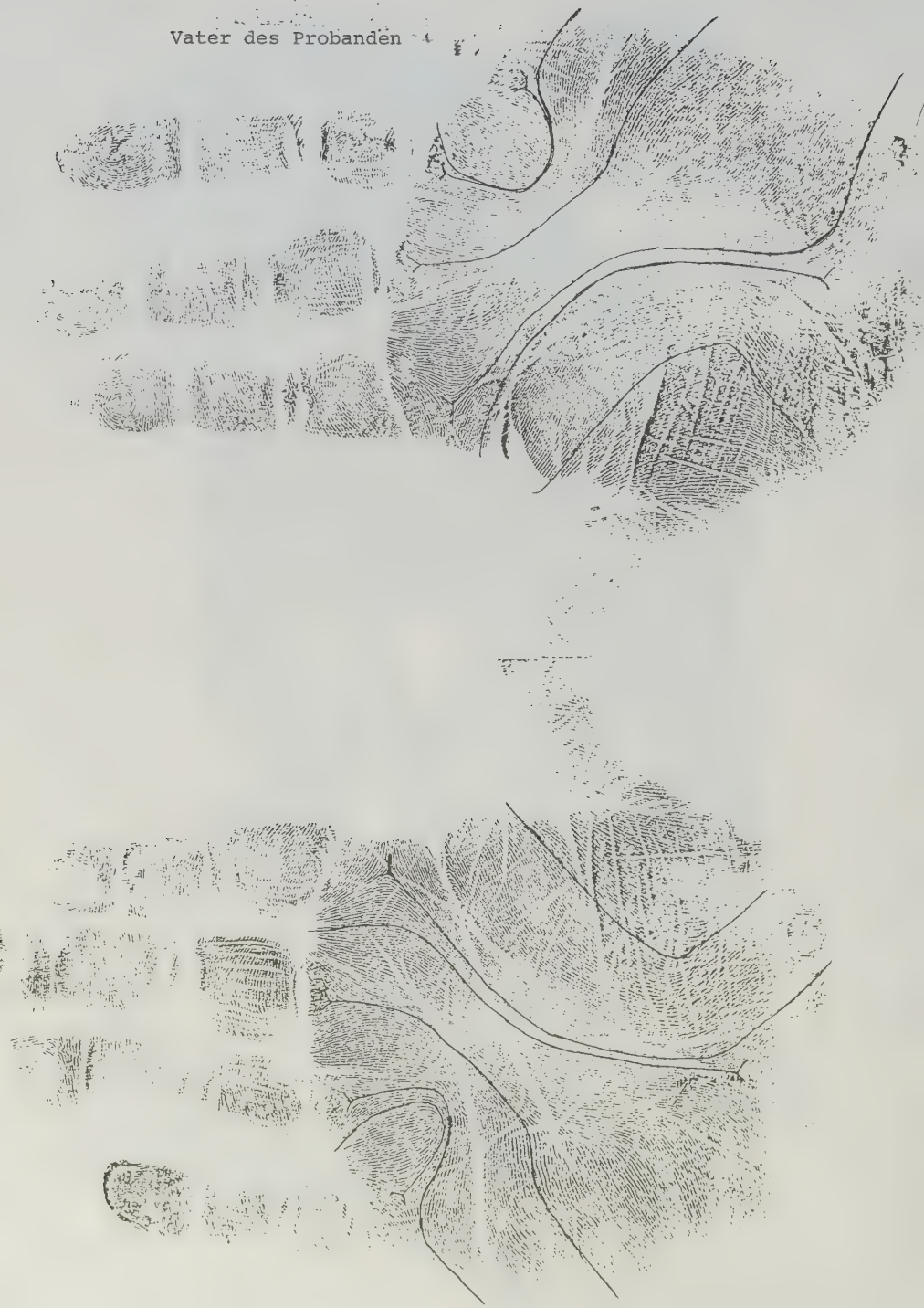
Kind (Proband)

Mutter des Probanden

Mutter des Probanden



Vater des Probanden



Vater des Probanden

Hautleisten

Fingerbeeren:

	B	U	R	W	IqW	Var.-breite
Kd	3	7	-	-	5,7	0 - 13
KM	-	6	2	2	13,7	2 - 21
V	-	4	-	6	15,9	13 - 20

Das Kind zeigt allein Bogenmuster (B) auf den Fingerbeeren; die Mutter hat 6 ulnare (U), 2 radiale (R) Schleifen und 2 Wirbel (W); der Vater 4 Schleifen und 6 Wirbel. Die Tendenz zur Musterreduktion zeigt sich nicht nur in der Musterform, sondern auch in der Leistenarmut. So weicht das Kind mit einem sehr niedrigen individuellen quantitativen Wert (IqW) von 5,7 von den Eltern (13,7 bzw. 15,9) ab. Auch in der Variationsbreite bleibt es (vor allem hinsichtlich des Höchstwertes) deutlich hinter den Eltern zurück.

Handflächen

Kind: rechts: 9.9.5".3^{u}-$t^{(')}t^{u}$-L^{r}.K→2.O.L.O
links: 9.9.5".3^{u}-t' - o.K→Q/V.O.L.O

Mutter: rechts. 9/7.9.5.4.-tt^{u} - L^{r}.→K. O.L.D
links: 9.9.5.3^{u}-tt^{u} - L^{r}. K. O.L.O

Vater: rechts: 7.5".5'.3^{up}-t - O.→K. O.O.L
links: 7.5".5'/4.1-$t^{(')}$ - O. →K. O.O.L

Auffällig ist beim Kind die Ausbildung der 3-Finger-Furche als Transversalfurche. Der carpale achsiale Triradius ist ähnlich dem Vater links, also nicht pathognomonisch. Hauptlinien und Triradien der Hauptlinien verhalten sich familientypisch. Die Hypothenarmuster lassen sich von der Mutter ableiten, die Thenarmuster des Kindes zeigen bei den Eltern als Äquivalente (oder Rudimente) Knickbögen.

Fußsohle

Hier ist nur auffällig, daß beide Eltern auf dem Großzehenballen distale Schleifen tragen, während das Kind hier links eine Tibialschleife, rechts ein Bogenmuster trägt.

Serologie

Kd	B	Nss	k	Fy (a+b+)	Jk (a+b+)	CcD.ee	
KM	B	Nss	k	Fy (a+b+)	Jk (a+b+)	CcD.ee	
V	O	NSs	k	Fy (a+b+)	Jk (a+b-)	CcD.ee	

Kd	C_3 2-1	Hp 2-1	Gc 1-1	Gm (a+f+x+)	Inv (1-)	acP	B
KM	C_3 2-1	Hp 1-1	Gc 1-1	Gm (a+f+x+)	Inv (1+)	acP	B
V	C_3 2-1	Hp 2-2	Gc 1-1	Gm (a-f+x-)	Inv (1-)	acP	AB

Kd	PGM_1 1S	PGM_3 2	ADA 1	AK 1	6-PGD A	GPT 1
KM	PGM_1 2S-1S	PGM_3 2-1	ADA 1	AK 1	6-PGD A	GPT 1
V	PGM_1 1S	PGM_3 2-1	ADA 2-1	AK 1	6-PGD A	GPT 2-1

Kd	GOT 1	Gt 1	EsD 1	GLO 2	Bf FS	UMPK 1	AMY_2 1
KM	GOT 1	Gt 1	EsD 1	GLO 2	Bf S	UMPK 1	AMY_2 1
V	GOT 2-1	Gt 1	EsD 1	GLO 2	Bf FS	UMPK 1	AMY_2 1

Hautleisten der Finger

Hand	Finger	P Muster	P Q r.	P Q u.	P W. r.	P W. u.	M Muster	M Q r.	M Q u.	M W. r.	M W. u.	V1 Muster	V1 Q r.	V1 Q u.	V1 W. r.	V1 W. u.	V2 Muster	V2 Q r.	V2 Q u.	V2 W. r.	V2 W. u.
Rechts	I			13	0			19	0			W e Sp		15		15					
	II			0	5			0	4			W e Sp		11		15					
	III			7	0			16	0			W → d Sp		14		5					
	IV			8	0			11	14			U ?		20		0					
	V		31	3	0		77	17	0			U ?	51	14		0					
Links	I			12	0			14	0			W e Sp		14		11					
	II			0	0			0	2			W e Sp		12		17					
	III			5	0			15	0			W → d Sp		14		9					
	IV			9	0			18	14			U ?		20		0					
	V		26	0	0		60	11	0			U ?	25	13		0					

Var. br.	0 – 13 Ind.q.W. 5,7	2 – 21 13,7	13 – 25 15,9		
Gr.Diff.	rad. 13 . 12	uln. 10 . 12	rad. 17 . 16	uln. 4 . 7	rad. 6 . 6	uln. 6 . 7	rad.	uln.
Erb-formel	W R R U U	V w R R U w	V w R r U w					

Hautleistenformel der Handfläche

Rechts 9.9.5'.3'' – t'' – r' U-A, 0.0.1 – 9 9.9.5.4 – tt'' – r' – U, 0.0.2 – 7.5''.5'.3'' – t – 0. – U, 0.0. L

Links 9.9.5''.3'' – t' – 0, U – A U, 0.0.1 – 9.9.5.3'' – tt'' – r' U, 0.0.0 – 7.5''.5'U.1 – t'' – 0. – U, 0.0.1

Hautleistenformel der Fußsohle

Rechts

Links

3. Besprechung

3.1 Einteilung der zytogenetischen Arten des Trisomie 9p Syndroms

Die zunehmende Anzahl von Beobachtungen am Chromsom 9 gibt die Möglichkeit an die Hand, Befunde zu ordnen und verschiedene Trisomietypen nach ihrem Entstehungsmechanismus zu unterscheiden.

Typ 1 Translokationstrisomie 9p mit familiärer balancierter Translokation und einem Karyotypus von 46 Chromosomen. (Rethuré 1974, Mulcahy 1975, Sutherland 1976, Centerwall 1977, Tolksdorf 1977, Fryns 1979)

Durch Abbruch eines Teils des kurzen Arms vom Chromosom 9 gelangt in der Gametogenese das abgespaltene Segment auf ein anderes Chromosom (10).

Bei der Vererbung dieser Chromosomenaberration wird eine balancierte Translokation übertragen.

Da diese Strukturaberration aber ingesamt nicht mit Verlust oder überschüssigem Chromosomenmaterial einhergeht, ist der Translokationsträger phänotypisch normal.
(Stengel-Rutkowski 1978)

Aus der Verbindung dieses Translokationsträgers mit einem genotypisch normalen Partner können die in Abb. 2 aufgeführten Nachkommen hervorgehen.

Das Risiko für chromosomengeschädigte Kinder leitet sich formal aus den Möglichkeiten der Keimzellenbildung ab. (siehe Abb. 1)

Abbildung 1

Keimzellen- und Zygotenbildung bei mütterlicher balancierter 9/10 Translokation und genotypisch normalem Vater:

Trägerin einer balancierten 9/10 Translokation				
Eizelle	9/10	9p-/10	9/10p+	9p-/10p+
Normaler Partner Spermium	9/10	9/10	9/10	9/10
Nachkommen	99/1010	9p-9/1010	99/10p+10	9p-9/10p+10
	normal	Defizienz 9p-	Trisomie 9p	balancierte Translokation
	25 %	25 %	25 %	25 %

Eine Hälfte der Nachkommen ist bei der aufgezeigten Kombination phänotypisch normal (je ein Viertel genotypisch normal oder balanciert); die andere Hälfte dagegen mit unbalancierten Chromosomensätzen (je ein Viertel trisom oder monosom) wird entweder aus lebensfähigen Kindern mit Chromosomenstörungen bestehen oder sich als embryonale Letalfaktoren erweisen, was sich dann klinisch in Sterlilität oder multiplen Aborten der Mutter äußert.

Im allgemeinen wird ein zuviel an genetischer Information insofern besser toleriert, als dies zwar zu lebensfähigen Kindern mit spezifischen Mißbildungssyndromen führt, sich aber die meisten autosomalen Monosomien oder partiellen Monosomien als letal erweisen.

Typ 2 Trisomie 9p als numerische Chromosomenaberration mit balancierter familiärer Tanslokation und einem Karyotypus von 47 Chromosomen bedingt durch ein meiotisches non-disjunction.

(Rethuré 1970, 1974, Schwanitz 1974, Centerwall 1975, Sutherland 1976, Lurie 1976, Kardon 1976, Käosaar 1976, Moirot 1977, Fall M.E. 1978)

Bei dieser Art der Trisomie 9p sind der kurze Arm und Teile des langen Arms von Chromosom 9 überzählig; die Trisomie 9p ist gekoppelt mit partieller Trisomie 9q. Diese ergibt sich aus einer elterlichen balancierten Translokation, bei der Teile des langen Arms auf ein anderes Chromosom transloziert sind. Beim Probanden ist es zu solcher numerischen Aberration gekommen. Sie leitet sich von einer mütterlichen balancierten Translokation ab. t(9/10) q21; p14

Durch eine Teilungsstörung hat in der Keimzelle der Mutter ein non-disjunction stattgefunden. Dadurch bildete sich eine Keimzelle mit einem Chromosom 9 zu wenig und eine mit einem zusätzlichen Chromosom 9pter-q21. Da diese letztere Keimzelle befruchtet wurde, entstand eine Zygote mit je einem Chromosom 9 von beiden Elternteilen und dem mütterlichen Chromosom 9pter-q21. Der Karyotypus des Probanden stellt sich demnach als 47, XY, + del (9) pter-q21 dar.

Abbildung 2

Translokationstrisomie 9p bei mütterlicher 9/10 Translokation

balancierte 9/10 Translokation der Mutter

Partialtrisomie 9p des Kindes

Typ 3 Trisomie 9p bedingt durch eine de-novo-Translokation (Boccicheti und Tenconi 1973, Jacobsen 1975, Scheibenreiter 1979)

Haben bei einem kranken Kind beide Elternteile einen normalen Chromosomensatz, so handelt es sich um eine Neumutation.

Die de-novo-Translokation in der elterlichen Keimzelle führt entweder, wie unter Typ 1 beschrieben, zu einer Translokationstrisomie oder wie bei Typ 2 durch ein non-disjunction zur numerischen Chromosomenaberration.

Typ 4 Trisomie 9p durch Bildung eines Isochromosoms i(9) (pter-cen-pter)

Isochromosomen 9 können in der zweiten meiotischen Teilung durch Querteilung des Zentromers entstehen, wodurch jeweils ein Tochterchromosom mit den beiden kurzen Armen und eins mit den beiden langen Armen des Chromosoms 9 gebildet wird. Wenn sich eine Gamete mit einem Isochromosom der kurzen Arme mit einer normalen Gamete vereinigt, entsteht dabei eine Trisomie für die kurzen Arme von Chromosom 9. (Herva 1979)

Eine Tetrasomie 9p, wie sie von Orye 1975 und Wisniewski 1978 berichtet wurde, entsteht, wenn die Isochromsombildung zusätzlich zu einem non-disjunction auftritt. Der Karyotypus ergibt dann, wie unter Typ 2 beschrieben, 47 Chromosomen.

Schließlich werden noch zwei weitere Arten der Trisomie 9p vermutet, die auf nachstehenden theoretischen Grundlagen beruhen:

a) bedingt durch eine zentrische Fusion des Chromosoms 9 in einem Elternteil des Patienten. Hierbei verschmilzt der kurze Arm vom Chromosom 9 mit dem kurzen Arm eines anderen Chromosoms am Zentromer zu einem Chromosom.

   Eine ähnliche Situation wurde beim Syndrom der partiellen Trisomie 4p beschrieben (z.B. Rethuré 1974)

b) Bedingt durch eine Duplikation des kurzen Arms von Chromosom 9.
   Einige Fälle der Duplikation von Chromosom 7p (Eriksson 1968) oder 4q (Dutrillaux 1975) sind von der Literatur her bekannt.

Die häufigsten Arten der Trisomie 9p sind diejenigen, welche unter Typen 1 und 2 aufgeführt sind. Beide leiten sich von väterlichen oder mütterlichen balancierten Strukturaberrationen ab. Im Gegensatz zu Neumutationen, wie bei Typ 3 beschrieben, ist hier das Wiederholungsrisiko hoch und damit eine pränatale Diagnostik in jedem Fall indiziert.

1976 wurden von Lurie et al 27 Fälle mit familiärer Translokation untersucht, die die Häufigkeit der Translokationstrisomie gegen die Häufigkeit der Trisomie 9p als numerische Chromosomenaberration abgrenzen sollten. Dabei ergab sich eine Translokationstrisomie in 11 Fällen, d.h. zu 40,75 % und ein non-disjunction in 16 Fällen, d.h. zu 59,25 % der Untersuchungen. Der Unterschied ist nicht signifikant. Es zeigte sich dabei, daß in Familien vom Typ 2 die Mütter die Translokationsträgerinnen, während in Familien vom Typ 1 Mütter oder Väter die Translokationsträger waren.

Eine Stammbaumuntersuchung führte zu dem Ergebnis, daß beim Translokationstyp 2 bei 63 Geburten 3 Kinder mit einer Partialtrisomie zur Welt kamen, während es beim Typ 1 13 Fälle von Partialtrisomien bei 40 Geburten gab.

Das Risiko, ein Kind mit einer Chromosomenaberration zu gebären, belief sich also für die unter Typ 1 aufgeführte Translokationsart auf 32 % und für die unter Typ 2 angegebene Translokationsart auf 5 %.

Dagegen war das Risiko eines Spontanabortus oder einer Totgeburt in Familien vom Typ 2 wesentlich höher (22/76) als in Familien vom Typ 1 (2/49). Diese Unterschiede sind signifikant.

Familien mit meiotischem non-disjunction tragen also zwar ein erhöhtes Abortrisiko; dafür ist bei ihnen aber das Risiko einer Trisomie 9p niedriger anzusetzen.

3.2 Untersuchung der Häufigkeit der Translokationspartner von Chromosom 9 in Fällen von Trisomie 9p

Eine Nachforschung über die Häufigkeit der Partner von Chromosom 9 in diesen Rearrangements stellt die Bevorzugung von Chromosomen 15 und 22 heraus.

Tabelle 1: Translokationspartner von Chromosom 9, aufgeführt in der Reihenfolge der Häufigkeit des Auftretens.

Translokations-chromosom	Anzahl der Beobachtungen	Literatur
15	10	Buther et al, 1969 Gerold u. Wertelechi, 1971 Rethuré et al, 1972 Baccichetti u. Tenconi, 1973 Balicek et al, 1974 Podruch u. Weißkopf, 1974 Turleau et al, 1974 Zaremba et al, 1974 Jacobsen et al, 1975 Mikkelson, 1975
22	10	Rethuré et al, 1970 (2x) Newston et al, 1972 Rethuré et al, 1972 (2x) Rethuré et al, 1974 Germain et al, 1975 Lurie et al, 1976 Genest 1977 Gustavson, 1977
4	8	Rott et al, 1971 Rethuré et al, 1972 Rethuré et al, 1974 Schwanitz et al, 1974 Centerwall et al, 1975 Lindenbaum, 1975 Mulcahy et al, 1975 Centerwall et al, 1977
7	3	Turleau et al, 1974 Sutherland et al 1976 Tolksdorf, 1977
13	2	Fujita et al, 1974 Schinzel et al, 1975
14	2	Canhi et al, 1973 Centerwall, 1975
1,2,6,8 X,9,10,11 18,19,20,21	je 1	Rethuré et al, 1970 Rethuré et al, 1973 Ebbin et al, 1974 Lin et al, 1974 Schwanitz et al, 1974 Mason, 1975 Mulcahy et al, 1975 Seabright u. Gregson, 1975 Stoll et al, 1975 Moirot, 1977 Proband, 1978

Die Bevorzugung von Chromosom 15 ist zweifellos nicht zufällig. Jacobsen et al (1975) glauben, daß die vermehrte Partnerschaft von Chromosom 9 und Chromosom 15 in der Translokation durch ihre Lage zum Nucleolus bedingt ist.

3.3 Bedeutung der Bruchstellen am Chromosom 9 und phänotypische Auswirkungen

Die Verbesserung der Bandenfärbung gibt die Möglichkeit an die Hand, Beziehungen zwischen trisomalen Chromosomenanteilen und phänotypischen Auswirkungen aufzustellen. Die neuere Literatur versucht mit zunehmendem Maße in Fällen von Chromosomenaberrationen, die Bruchstellen am langen und kurzen Arm genau zu lokalisieren.

Centerwall 1976, Chiyo 1976, Lewandowski 1976, Lurie 1976, Lin 1977, Tolksdorf 1977 und Fryns 1979 berichten über Fälle, bei denen eine Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 9 von Segment p13 - p22 das typische Erscheinungsbild des Trisomie 9p Syndroms hervorruft.

Dies läßt darauf schließen, daß Segment p13 - p22 in der Trisomie nötig und ausreichend ist, um das Vollbild des Trisomie 9p Syndroms zu bewirken.

In Fällen, die Centerwall 1976 und Mulcahy 1975 veröffentlichten, zeigte die Trisomie nur des distalen kurzen Arms von Chromosom 9 (9pter - 9p22) eine mildere Ausprägung der klinischen Manifestation des Trisomie 9p Syndroms.

Es ist strittig, ob eine zusätzliche Trisomie der Region 9q1 nur geringe Auswirkungen auf den Phänotyp hat, wie Howard-Peebles 1977 und Sutherland 1976 berichten. Auch Veröffentlichungen von Stoll 1975, Turleau 1975, Lewandowski 1976, Lin 1977, über Trisomien von 9pter - 9q13 stimmen mit

dem typischen Erscheinungsbild beim Trisomie 9p Syndrom überein.

Dagegen berichtete 1977 Kardon von einer Trisomie 9pter - q13, bei welcher die Symptome Fingerkontrakturen, Klumpfüße und Hypospadie auftraten. Diese Beobachtungen wurden 1974 von Zaremba, Penchaszadeh 1975 und Schinzel 1975 ebenfalls gemacht. Subrt berichtete 1976 über keine derartigen Veränderungen, während Blank 1975 zusätzliche Skelettveränderungen an der Wirbelsäule beschrieb. In allen Fällen war die Bruchstelle an der Region q13 zu finden.

Sollte Region 9q2 und 9q3 zur Trisomie 9p hinzukommen, so werden die klinischen und pathologischen Befunde ausgeprägter: Gehunfähigkeit, mangelnde Sprachentwicklung, spärliche geistige Entwicklung, eine große Anzahl innerer Fehlbildungen, wie Herzfehler und urogenitale Mißbildungen sowie kraniofaziale Abnormitäten sind zu erwarten.

Rott 1971, Feingold und Atkins 1973, Rethuré 1974, Schwanitz 1974, Mason 1974, Centerwall 1975, Mulcahy 1975, Sutherland 1976, Moirot 1977, Mace 1978, Scheibenreiter 1979 veröffentlichten Berichte von Trisomien 9q2 und 9q3, die diese Hypothese bestätigen.

Die klinischen Befunde des beschriebenen Probanden reihen sich in diesen Symptomenkomplex ein, mit dem Unvermögen zu gehen und zu sprechen, der geringen geistigen Entwicklung und den kraniofazialen Mißbildungen. Außer einem Hodenhochstand sind hier aber weder innere noch urogenitale Fehlbildungen vorhanden.

Tabelle 2

Zusätzliche Mißbildungen in Abhängigkeit von der Länge des trisomalen Anteils von 9q.

q21	Rott 1971:	Urogenitale Abnormität
	Mason 1974:	Fehlende sekundäre Geschlechtsmerkmale
	Rethuré 1974:	Flexionskontraktur beider Knie
	Schwanitz 1974:	Hydrozephalus internus Fallotsche Pentalogie bilaterale Nebennierenrindenhypoplasie Megaurether bds. Pyonephrose mit Nephrolithiasis links Aplasie beider Ovarien
	Proband 1979:	Hodenhochstand
q22	Centerwall 1975:	bilateral dislozierte Hüften kleiner Penis
	Mulcahy 1975:	Lippen- und Gaumenspalte
q3	Feingold u. Atkins 1973:	Dislokationen an Hüften und Knien, schwerste geistige Retardierung
q31	Moirot 1977: (1),(2)	(1) schwerste geistige Retardierung (2) Hüftgelenksdislokation urogenitale Mißbildung Herzfehler
q32	Sutherland 1976:	Dislokation an Hüften und Knien, weit offener Ductus arteriosus Megaurether schwerste geistige Retardierung mit hypoplastischem Kleinhirn, extreme Vergrößerung des 4. Ventrikels

Weder bei Mace 1978 noch bei Scheibenreiter 1979 sind Angaben über Lokalisation der Bruchstelle am langen Arm von Chromosom 9 zu finden.

Die Lebenserwartung bei Trisomien ausschließlich des kurzen Arms von Chromosom 9 scheint nicht eingeschränkt zu sein. Der älteste aus der Literatur bekannte Patient ist 48 Jahre alt. (Mace 1978)

Bei partiellen Trisomien 9 mit zusätzlichem langen Arm ist ein Überleben der Patienten in das Erwachsenenalter nur in einem Fall von Mason 1974 beschrieben worden. (25 Jahre alte Patientin)

Komplette Trisomie 9 ist in 5 Fällen beschrieben worden. (Feingold 1973; Seabright 1976; Kurnitz 1976; Sutherland 1976; Mace 1976)

Die hervorstehenden Merkmale sind bei dieser Form: Mikrozephalie, großer 4. Ventrikel, congenitale Herzmißbildungen, Aplasie der Phalangen, congenitale Hüftgelenksdislokation, Kryptorchismus, Anomalien am Penis und Skrotum, charakteristisches Gesicht sowie zusammengeballte Hände und überlappende Finger. Die Lebenserwartung der Patienten ist gering; sie starben ausnahmslos im Kindesalter.

Eine Ringbildung von Chromosom 9 ist in der Literatur in 7 Fällen beschrieben worden (Jakobsen 1973, Fraisse 1974, Zdanksi 1974, Kistenmacher 1975, Nakajima et al 1976, Melaxolou und Kalpini-Maunru 1977, Inouye 1977). Bei den beschriebenen Fällen sind folgende Symptome charakteristisch:

Mentale Retardierung und psychomotorischer Entwicklungsrückstand bei 5 von 7 Patienten, kurze Statur bei 6 Patienten, Mikrozephalie in 5 Berichten sowie Exophthalmus in 4 Fällen. Auch bei dieser Form der Chromosomenaberration wird man durch weitere Informationen über die Lokalisation der Bruchstelle am Chromosom eine Beziehung zwischen Bruchstelle und phänotypischer Auswirkung herstellen können.

Eine Monosomie des kurzen Arms von Chromosom 9 ist bisher in 13 Fällen beschrieben worden (Deroover 1978). Kraniofaziale Mißbildungen im Sinne einer Trigonozephalie sind bei allen Patienten vorhanden. Sie haben eine kurze, schmale nach oben gerichtete Nase sowie eine kleine Zunge, hohe Stirn, einen kurzen Nacken und lange Finger. Eine leichte mongoloide Lidachsenstellung wird bei Kindern beobachtet, jedoch verliert sich diese mit zunehmendem Alter der Patienten. Mentale Retardierung ist ein weiteres obligates Merkmal dieser Mißbildung.

Das phänotypische Bild der Partialtrisomie 9q wurde 1974 von Bowen et al und 1975 von Turleau et al folgendermaßen beschrieben:

Hypertelorismus
schmaler Mund
fliehendes Kinn
lange Finger und
zurückgebliebene Entwicklung

In 2 Fällen fanden sich Herzmißbildungen und lange Zehen mit abnormer Implantation.

3.4 Einordnung des Probanden in eine Gegenüberstellung der Symptomatologie des Trisomie 9p Syndroms in Bezug zur Bandenanatomie

Das in dieser Arbeit vorgestellte Kind nimmt innerhalb der bisher beschriebenen Trisomie 9p Syndrome in seinem klinischen Erscheinungsbild keine Sonderstellung ein. Die aufgezeichneten klinischen und pathologischen Befunde reihen sich bis auf die ungeklärte postnatale Hyperbilirubinämie, die aus der Literatur nicht bekannt war, in den beschriebenen und charakteristischen Symptomenkomplex dieses Krankheitsbildes ein.

In Tabelle 3 ist die Symptomatologie des Probanden mit anderen Fällen aus der Literatur, bei denen der trisomale Teil von Chromosom 9 identisch ist, zusammengestellt.

Tabelle 3

Fälle mit Trisomie 9p aus der Literatur mit Lokalisation der Bruchstelle an der Region 9q21 im Vergleich mit dem Probanden:

	Rott 71 t(4;9)	Rethuré 74 t(4,9)	Mason 74 t(1;9)	Proband 79 t(9,10)
(1) mentale Retardierung	?	+?	+	+
(2) kurze Statur	?	+	+	+
(3) Mikro- oder Brachyzephalie	+	+	+	+
(4) Enophthalmus	0	+	+	+
(5) Antimongoloide Augenliderfissur	0	+	+	+
(6) große, breite Nase	+	+	+	+
(7) große, wenig modellierte Ohrmuscheln	0	+	+	+
(8) heruntergezogene Mundwinkel	+	+	+	+
(9) Klinodaktylie des 5. Fingers	?	+	+	+
(10) abnorme Dermatoglyphen	+	+	+	+
(11) hypoplastische Nägel	?	+	0	+
(12) Hypertelorismus	+	+	?	+
(13) Epicanthus	0	?	+	0
(14) Hypoplasie der Phalangen	+	+	+	+
(15) sonstige Merkmale	urogenitale Abnormitäten	Thoraxverbreiterung perinatale Asphyxie	völliges Fehlen der sekundären Geschlechtsmerkmale	Knickfüße Lageanomalie der Hoden Strabismus divergens
(16) Alter	15 Monate	3 Monate	25 Jahre	4 Jahre

Eine Symptomengleichheit in allen 4 Fällen findet sich bei den Merkmalen (3), (6), (8), (10) und (14).

Leider waren bei Rott und Rethuré keine Angaben über eine mentale Retardierung zu finden. Es besteht weiterhin eine weitgehende Übereinstimmung bei den Symptomen (2), (4), (5) und (7) - keine Literaturangaben bei Rott (9) und Mason (12) zu finden, so daß eine gewisse Einheitlichkeit in den phänotypischen Erscheinungen dieser Patienten vorliegt.

Die Symptome (1) bis (10) und (12) bis (14) wurden von Rethuré 1970 und 1972 als wesentliche Merkmale dieses Syndroms in die Beschreibung des Trisomie 9p Syndroms eingeführt und später durch weitere Beobachtungen (Rott 1971, Rethuré 1974, Schwanitz 1974, Turleau 1974, Centerwall 1974, Lin 1975, Mulcahy 1975) bestätigt.

1977 stellte Centerwall in 36 eigenen und aus der Literatur gesammelten Fällen von distaler 9p Trisomie (10 Fälle), kompletter Trisomie 9p (20 Fälle), Trisomie 9q- (5 Fälle) und kompletter Trisomie 9 (1 Fall) die Hauptsymptome der Erscheinungen zusammen. Diese umfassen die Merkmale (1) - (11) nach Tabelle 3 Seite 53.

Die fakultativen Merkmale des phänotypischen Erscheinungsbildes umfassen nach Centerwall:

Epicanthus
Strabismus
Mikrognathia
Lippen- und Gaumenspalte
kurzer, dicker Nacken
niedriges Geburtsgewicht
Verzögerung des Skelettalters
Kontrakturen der Finger
Skoliose
Kyphose
leichte Syndaktylie
leichte Hydronephrose

Alle bei Centerwall als Hauptsymptome beschriebenen Merkmale sind bei dem Probanden eindeutig nachgewiesen worden.

Der Strabismus sowie die Verzögerung des Skelettalters fallen unter die als Nebensymptome eingeordneten Merkmale.
Die beim Probanden bestehende Knickfußdeformität wurde von Centerwall 1975, Sutherland 1975 und Mace 1978 ebenfalls beobachtet. Eine Muskelhypotonie wurde von Haslem 1973, Quazi 1976, Tolksdorf 1977 und Fryns 1979 beschrieben; ein Hodenhochstand fand sich in Berichten von Chiyo 1976, Sutherland 1976 und Mace 1978.

Auch die nachfolgende Literatur (1978, 1979) bestätigt die von Centerwall zusammengestellten Hauptsymptome. Es werden lediglich weitere Nebensymptome beschrieben, welche im Abschnitt 3.3 in Abhängigkeit von der Lokalisation der Bruchstelle aufgeführt sind.

3.5 Differentialdiagnose des klinischen Bildes beim Trisomie 9p Syndrom

Wenn bestimmte klinische Merkmale auf ein Mißbildungssyndrom hinweisen, können beim Kleinkind und Säugling - besonders aber beim Neugeborenen - differentialdiagnostische Schwierigkeiten auftreten.

Unter den Entwicklungsstörungen und Mißbildungskomplexen gibt es nur wenige, die aufgrund ihrer klinischen Merkmale einer Chromosomenaberration zuzuordnen sind und dann zytogenetisch und phänotypisch ein einheitliches Krankheitsbild darstellen, wie z.B. der Morbus Down.

Deshalb sind auch die meisten strukturellen oder numerischen Chromosomenaberrationen Zufallsbefunde, wenn wegen auffallender Merkmale nach einem Syndrom gesucht wird.

Allgemein gilt, daß die Kombination von geistigem und statomotorischem Entwicklungsrückstand, dysplastischen Zeichen und kleineren oder größeren Fehlbildungen der Organe bzw. des Skelettsystems für eine Chromosomenanalyse Anlaß geben sollte (Lewandowski 1975), wie es auch im vorliegenden Fall geschehen ist.

Das Trisomie 9p Syndrom gehört in die Gruppe der intrauterinen, genetisch bedingten Entwicklungsstörungen, die

geistige Retardierung,
statomotorische Entwicklungsstörungen und
Mikrozephalie

bewirken.

Die Symptome des Probanden schließen in ihrem Gesamtbild ein beschriebenes Krankheitsbild ohne Chromosomenaberration aus.

Folgende Tabelle 4 gibt eine Übersicht über diejenigen Syndrome mit Chromosomenaberration, die bei der Differentialdiagnose des 9p+ Syndroms zu berücksichtigen sind.

3.5 Differentialdiagnose des klinischen Bildes beim Trisomie 9p Syndrom

Tabelle 4

Syndrome mit Chromosomenaberration

	Trisomie 21	Trisomie 18	Monosomie 18q	Trisomie 13	Trisomie 12p	Trisomie 10p	Monosomie 5p
geistige Retardierung	+	+	+	+	+	+	+
statomotorische Entwicklungs-störung	+	+	+	+	+	+	+
Mikrozephalie	+	gelegentlich	+	+	+	gelegentlich	+
Hypertelorismus		+	+	+		+	+
Brachyphalangie	+					+	+
Klinodaktylie	+					+	+
Dislokation des axialen Triradius nach distal	+		+	+		+	+
antimongoloide Augenliderfissur							+
Strabismus	+						+

Syndrome mit Chromosomenaberration

Trisomie 21 (Down-Syndrom)

Als häufigste Chromosomenaberration - die Häufigkeit beträgt im Durchschnitt 1:600 und steigt mit zunehmendem Alter der Mutter - ist bei der Abgrenzung von Syndromen, die mit geistiger Retardierung, Minderwuchs und Mikrozephalie einhergehen, zunächst das Down-Syndrom zu berücksichtigen.

Die wichtigsten klinischen Merkmale sind ein breites, flaches Gesicht, schräge Lidachsen, Epikanthus, kleine knopfförmige Nase mit invertierten Nasenlöchern, kleiner oft offengehaltener Mund mit hervorstehender, stark gefurchter Zunge (Makroglossie). Der Hals ist kurz und breit, tiefer Haaransatz, das Abdomen meist vorstehend mit Rectusdiastase und Hernien. Am Genitale fällt eine Hypoplasie von Penis, Skrotum und Testes auf; bei Mädchen große Labia majora.

Mit der Ohrdysplasie, der Vierfingerfurche an den kurzen, plumpen Händen, der Klinodaktylie des 5. Fingers und weiteren fakultativen Merkmalen ist das Krankheitsbild zu klassifizieren.

Ein großer Teil der Patienten starb früher in den ersten Lebensjahren an Herzmißbildungen und schweren Infektionskrankheiten. Heute ist die Lebenserwartung wesentlich besser.

Gemeinsam mit dem 9p+Syndrom ist der Epikanthus, die Klinodaktylie, die Brachyphalangie, der Strabismus sowie die distale Verschiebung des axialen Triradius.

Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)

Die Häufigkeit liegt bei 1:3000 Geburten, wobei das weibliche Geschlecht bevorzugt ist und man ein gehäuftes Auftreten bei Kindern älterer Mütter findet.

Die Leitsymptome sind schon bei Neugeborenen ein langer Schädel mit prominentem Hinterhaupt, kleine, tiefsitzende, fehlgebildete Ohren mit starker Faltung der Helix, Hypertelorismus, Epikanthus, kurze Lidspalte und Ptosis. Am Kinn fällt eine Mikro- und Retrognathie auf, am Thorax ein verkürztes Sternum sowie am Genitale der Kryptorchismus und die hypoplastischen Labia majora.

Häufig sind Fehlbildungen an inneren Organen, am Zentralnervensystem, Intestinaltrakt sowie an Herz und Nieren.

Die Kinder haben einen Pes equinovarus (Wiegenkufenfüße) und kurze, retroflektierte große Zehen. Die gefausteten Hände zeigen eine Flexionsdeformität mit Überlappen des 2. und 5. Fingers. An den Handflächen findet man eine 4-Fingerfurche.

Die trinkschwachen Kinder gedeihen nicht und sterben meist schon im ersten Lebensjahr. Nur 10 % der Kinder überleben das erste Lebensjahr.

Gemeinsam mit dem Trisomie 9p Syndrom sind außer der Trias der geistigen Retardierung, Minderwuchs und gelegentlich auftretende Mikrozephalie, der Hypertelorismus, Epikanthus, die Nagelhypoplasien sowie die Retrognathie.

Partielle Monosomie 18q

Die Häufigkeit liegt etwas unter derjenigen von Monosomie 5p, wobei keine genaueren Häufigkeitsangaben zu finden sind.

Als klinische Merkmale zeigen sich Mikrozephalie, dysplastische Ohren mit prominenter Anthelix, prominentem Antitragus und engem und atretischem Gehörgang, woraus eine Schwerhörigkeit resultiert.

Die Kinder haben einen Hypertelorismus, Epikanthus, eine Hypoplasie der Maxilla sowie einen kurzen Hals, lange Finger und oft einen proximal implantierten Daumen und unregelmäßig implantierte Zehen.

Am Genitale findet man einen Kryptorchismus, Hypospadie und eine Hypoplasie der Labia minora. Auch dieses Syndrom zeigt als Hautleistenbefund eine Dislokation des axialen Triradius nach distal.

Wenn kein Herzfehler vorhanden ist, ist die Lebenserwartung dieser Patienten nicht entscheidend herabgesetzt.

Dem Trisomie 9p Syndrom gemeinsam sind außer der Trias "Mikrozephalie, geistige und statomotorische Entwicklungsstörung" nur der Hypertelorismus, der Epikanthus sowie die Verschiebung des axialen Triradius nach distal.

Trisomie 13 (Pätau-Syndrom)

Vorkommen: Ungefähr 1:5000 Geburten.

Die Diagnose dieses Syndroms läßt sich schon bei Neugeborenen klinisch vor allem durch die charakteristische Fehlbildung des Schädels und des Gesichtes stellen - mit Mikrozephalie, fliehender Stirn, prämaturen Nahtsynostosen, kleinen tiefsitzenden dysplastischen Ohren, dem Hypertelorismus und vor allem der in 3/4 aller Fälle auftretenden Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Augenmißbildungen und Polydaktylie sind häufig beschriebene Merkmale.

Weitere häufige Symptome sind Flexionsdeformität der Finger, lange, hyperkonvexe Nägel, Syndaktylie, Inguinal- und Umbilikalhernien sowie Kryptorchismus und schwere Fehlbildungen an Hirn (häufig Arhinenzephalie, Kleinhirnanomalien), Herz und Nieren. Die Prognose dieses Syndroms ist schlecht. Es besteht eine hohe Sterblichkeit (im ersten Lebensmonat 44 %, im ersten halben Jahr 69 %; nur 18 % der Patienten überleben das erste Lebensjahr) (Lewandowski 1975).

Außer dem geistigen und statomotorischen Entwicklungsrückstand und der Mikrozephalie findet man bei der Trisomie 13 ebenso wie bei Trisomie 9p einen Hypertelorismus und einen nach distal verschobenen axialen Triradius.

Trisomie 12p

ist ein seit kurzem bekanntes Dysmorphiesyndrom, von dem bisher 12 Fälle bekannt geworden sind. (Stengel-Rutkowski 1978)

Die Diagnose dieses Syndroms läßt sich klinisch vor allem durch Fehlbildungen im Bereich des Kopfes stellen mit Brachyzephalie, breitem Gesicht, tiefsitzenden dysplastischen Ohren, wobei die Ohrachse schräg nach hinten abweichend verläuft, breiten Augen mit irregulär implantierten Augenbrauen, breiter, flacher Nasenwurzel und dem fischmaulartigen Mund, der invertierten Ober- und Unterlippe, dysplastischen Zahnreihen und dem hohen gotischen Gaumen.

Der Hals ist kurz, die Hände sind plump, wobei eine abnorme Flexionsstellung der Finger auffällig wird.

Es sind bei diesem Krankheitsbild noch keine Aussagen über die Entwicklungsfähigkeit und Lebenserwartung der Patienten möglich (Stengel-Rutkowski 1978).

Durch das charakteristische Gesicht dieser Patienten läßt sich die Trisomie 12p vom Trisomie 9p Syndrom abgrenzen.

Trisomie 10p

Die Trisomie 10p ist ein erst in den letzten Jahren erkanntes, klinisch definiertes chromosomal bedingtes Krankheitsbild, von dem bisher ungefähr 17 Fälle bekannt sind. (Stengel-Rutkowski 1978)

Es handelt sich hierbei um Kinder mit Dolichozephalie, hoher, oft prominenter Stirn, schmalem Gesicht mit breiter, oft prominenter Backenregion, großen Ohren,

Hypertelorismus, eingesunkener Nasenwurzel bei Neugeborenen, griechisches Profil bei älteren Patienten, breiter, meist kurzer Nase. Sie haben einen breiten schmalen Mund mit invertierter Oberlippe, manchmal herabhängende Mundwinkel, hohen Gaumen, Retrognathie und häufig eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte. Auffallend sind die scharf gezeichneten hochgebogenen Augenbrauen mit diffusem Ansatz. An den Händen und Fingern zeigen sich Flexionsdeformitäten sowie Brachyphalangie und Klinodaktylie am Digitus V.

Auch die Füße sind deformiert mit Flexionsstellungen der Zehen. Das Genitale ist hypoplastisch, oft intersexuell. Fehlbildungen an Hirn, Herz, Lunge, Intestinaltrakt, Nieren sowie am Skelettsystem mit Auffälligkeiten an Wirbelkörpern, Rippen und Sternum wurden beobachtet.

Das charakteristische Hautleistensystem weist eine generelle Dysplasie der Papillarlinien mit abnormen Endungen der Handlinien, Vierfingerfurche, kombiniert mit Sidney-Linie, transversale nach distal dislozierte Dreifingerfurche und Großzehenfurchen auf.

Die Trisomie 10p weist eine hohe Mortalitätsrate auf; etwa die Hälfte der bisher bekannten Patienten sind im frühen Kindesalter verstorben. (Stengel-Rutkowski 1978)

Obwohl auch hier eine schwere statomotorische und geistige Retardierung zu finden ist, unterscheidet sich diese Chromosomenaberration mit der Dolichozephalie, dem charakteristischen Gesicht sowie den dermatoglyphischen Befunden in typischer Weise vom 9p+ Syndrom.

Monosomie 5p (Cri-du-chat-Syndrom)

Die Monosomie 5p ist eine sehr selten auftretende autosomale Strukturaberration (ca. 1:10 000 bis 1:50 000). Das typische Syndrom ist ausgeprägt, unabhängig davon, ob der ganze kurze Arm oder nur die distale Bande 5p 15 fehlt. Es wird als "Katzenschrei"-Syndrom bezeichnet, da das an das Schreien junger Katzen erinnernde Wimmern der Säuglinge ein hervorstehendes Merkmal darstellt.

Bei der Diagnose sind charakteristische Veränderungen des Gesichtes richtungsweisend. Fast alle Kleinkinder zeigen ein volles, rundes Gesicht (Mondgesicht) mit verbreiterter, flacher Nasenwurzel, Epikanthus, Hypertelorismus, Strabismus, antimongoloider Lidachsenstellung und Retrognathie. Ältere Kinder haben schmale, oft asymmetrische Gesichter. Die Ohren sind tiefsitzend und fehlgebildet, häufig präauriculäre Anhänge. An Händen und Füßen findet man kurze Metakarpalia und Metatarsalia, Klinodaktylie, gelegentlich Fußdeformitäten. Das Hautleistensystem zeigt eine Vierfinger-Furche und einen nach distal verschobenen axialen Triradius.

Die Lebenserwartung ist in der Kindheit - sofern nicht ein zusätzlicher Herzfehler besteht - nicht eingeschränkt. Es besteht eine hohe Mortalität im 3.-4. Lebensjahrzehnt nach Kachexie.

Mit dem Trisomie 9p Syndrom gemeinsam sind:

Mikrozephalie, geistige und körperliche Retardierung, dysplastische Ohren, Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsenstellung, Epikanthus, Strabismus, breite Nasenwurzel, Retrognathie, Brachyphalangie, Klinodaktylie sowie die Dislokation des axialen Triradius nach distal.

Die Abgrenzung vom 9p+ Syndrom allein nach phänotypischen Merkmalen ist meist schwierig, jedoch lassen Kinder mit einer Partialtrisomie 9p das bei der Monosomie 5p als charakteristisches Symptom beschriebene "Katzenschreien" sowie das "Mondgesicht" und die Vierfingerfurche vermissen.

4. Zusammenfassung

Die Trisomie des kurzen Armes von Chromosom 9 kann heute aufgrund ihres charakteristischen Erscheinungsbildes als klinisch definierbares Trisomie 9p Syndrom aufgefaßt werden. Annähernd 70 Fälle sind seit Rethurés erstmaliger Beobachtung 1970 beschrieben worden.

1976 schrieb Centerwall: "Die Trisomie 9p könnte zu der vierthäufigsten Autosomenanomalie gezählt werden nach den Trisomien der Chromosomen 21, 18 und 13."

Im ersten Teil der Arbeit wurde versucht, dieses Erscheinungsbild anhand einer Fallbeschreibung vorzustellen. Auf die bedeutsamen Befunde wie Chromosomen- und Dermatoglyphendarstellung ist dabei besonderer Wert gelegt worden.

Es handelt sich hierbei um einen zum Zeitpunkt der Beschreibung 4 Jahre alten Jungen, bei dem im Alter von 12 Monaten aufgrund seines auffallenden klinischen Erscheinungsbildes mit statomotorischer und geistiger Retardierung, Mikrozephalie mit brachyzephalem Schädel, Offenbleiben der großen Fontanelle bis zum Ende des zweiten Lebensjahres, großen, tief angesetzten, wenig modellierten Ohrmuscheln, plumpem Thorax, Skelettanomalien an Händen und Becken, Hypotonie der Rumpfmuskulatur, Spastik der unteren Extremitäten, Verzögerung des Skelettalters, kurzen Fingern, Klinodaktylie, Nagelhypoplasie und Lageanomalien der Hoden, eine Chromosomenanalyse vorgenommen wurde.

Dabei stellte sich heraus, daß der Proband eine Trisomie des kurzen Armes von Chromosom 9 von (9)pter- q21 besaß. Diese Trisomie war bedingt durch eine mütterliche Translokation des Chromosomenteils (9)q21 - (9)pter auf 10p. Der Phänotyp des Probanden bestätigt die in der Literatur als chrakteristisch bezeichneten Symptome dieser Chromosomenaberration.

Im zweiten Teil der Arbeit - Besprechung - wurde auf die Systematik und die Bedeutung der die Trisomie bedingende Translokation eingegangen.

Das Trisomie 9p Syndrom wird in vier genetische Arten eingeteilt, wobei numerische Veränderungen des Karyotypus natürlich auf die Fälle beschränkt bleiben, bei denen die Bruchstelle auf dem langen Arm von Chromosom 9 liegt. Die Typen 1 und 2 der Trisomie 9p sind bedingt durch eine familiäre balancierte Translokation - eine Translokation, die über Generationen weitervererbt wird ohne phänotypische Auswirkungen zu haben, da es zu keinem Verlust an genetischem Material kommt.

Für die 1. Art ist charakteristisch, daß die Trisomie nur den Teil des kurzen Arms von Chromosom 9 betrifft, der mit dem Translokationschromosom verschmolzen ist. Da in der Meiose eine normale Zellteilung stattfindet, hat hierbei der Karyotypus 46 Chromosomen.

Der Karyotyp von 47 Chromosomen, bedingt durch ein nondisjunction in der Meiose, ist für Typ 2 charakteristisch. Die Arten 3 und 4 des Trisomie 9p Syndroms sind bedingt durch de-novo-Translokationen bzw. Isochromosomenbildung in den Keimzellen eines Elternteiles.

Eine Statistik über die Häufigkeit der Translokationspartner von Chromosom 9 hebt die Bevorzugung der Chromosomen 15 und 22 hervor.

In einer Untersuchung über die Beziehung der Lokalisation der Bruchstellen zu den phänotypischen Auswirkungen zeigte sich, daß die Fälle, bei denen die Trisomie nur das kurze distale Segment des p Arms betrifft, eine mildere Ausprägung des Syndroms zeigen, während die Schwere des Krankheitsbildes mit der Länge des trisomalen Segmentes zunimmt. Die kritische Zone für die volle Ausbildung des Trisomie 9p Syndroms scheint auf den Banden p13-p22 lokalisiert zu sein.

Die Symptomatologie des Probanden im Vergleich zu Fällen mit identischer Bruchstelle aus der Literatur ist anhand von Tabellen dargestellt worden.

Die klinische Differentialdiagnose dieses Syndroms zum Morbus Down ist eindeutig. Dasselbe gilt für Trisomien 18 und 13 aufgrund der klinischen Veränderungen und der kurzen Lebenserwartung der Patienten. Schwieriger ist dagegen die Abgrenzung gegen seltener beobachtete Chromosomenaberrationen, so daß trotz des relativ einheitlichen Krankheitsbildes eine exakte Diagnose ohne chromosomale Analyse unmöglich ist.

Da es keine Heilung bei Chromosomenstörungen gibt, dient die präzise zytogenetische Diagnostik bei Verdacht auf Chromosomenaberration in erster Linie der genetischen Beratung.

Literaturverzeichnis

1) Alfi, O.S., G.N. Donnell, P.W. Allderdice, A. Derencsenyi:
The 9p- Syndrome
Ann. Génét. 19 11-16 (1976)

2) Centerwall, W.R.: The Distal 9p Trisomy Syndrome:
A Major Clinical-Cytogenetic Entity.
Birth Defects, Vol XIII 165-177 (1977)

3) Centerwall, R.W., C.A. Mayeski and C.C. Cha:
Trisomy 9q-. A Variant of the 9p Trisomy Syndrome.
Humangenetik 29 91-98 (1975)

4) Chamla, Y., C. Bilbeissi, M. Micheau and J. Battin:
Partial 9q Trisomy Associated with a 9,21 Translocation.
Hum. Genet. 38 245-248 (1977)

5) Chipail, A.V., M. Covic, T. Angkeloni:
Analiza Genotipica si citogenetica unici sindrom malformatio particular (Trisomie 9p+)
Pediatria XXV Nr. 3 (1976)

6) Chiyo, H., J. Furuyama, N. Suehava, Y. Obashi, H. Kikkawa and F. Ikoma:
Possible Intrachromosomal Duplication in a Case of Trisomy 9p
Hum. Genet. 34 217-221 (1976)

7) Dallapiccola, B., G. Bollca, C. Mazzilli and E. Gandini.
Complex Translocation t (9;21) (9;22) (q12p13) (q12q11) in the Family of a Child with 9p Trisomy Syndrome
Hum. Genet. 33 73-76 (1976)

8) Deroover, J., J.P. Fryns, C. Parloir, J. Haegeman and H. van den Berghe:
Partial Monosomy of the Short Arm of Chromosome 9
Hum. Genet. 44 195-200 (1978)

9) Evans, H.J.: Chromosome anomalies among Livebirths
Journal of Medical Genetics 14 309-312 (1977)

10) Ewerbeck, H.; Differentialdiagnose von Krankheiten im Kindesalter
Springer Verlag (1976)

11) Fällström, S.P. and J. Wahlström:
A pericentric inversion of Chrosomsom 9 and a rearrangement involving Chromosomes 9 and 10, observed in two generations.
Clinical genetics 15 480-486 (1979)

12) Fanconi, G., A. Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie
9. Auflage Schwabe u. Co - Verlag (1972)

13) Faust, J.: Autosomenanomalien in der C-Gruppe des menschlichen Chromosomensatzes
Deutsches Ärzteblatt 21 1547-1552 (1974)

14) Ferguson-Smith, M.A., D.A. Aithen, C. Turleau and J. De Grouchy:
Localisation of the Human ABO: Np-1, AK-1, Linkage Group by Regional Assignment of AK-1 to 9q34.
Hum. Genet. 34 35-43 (1976)

15) Francke, U., K. Benirschke and O.W. Jones:
Prenatal Diagnosis of Trisomy 9
Hum. Genet. 29 243-250 (1975)

16) Fryns, J.P., P. Casaer and H. van den Berghe
Partial Duplication of the Short Arm of Chromosome 9 (p13→p22) in a Child with Typical 9p Trisomy Phenotype.
Hum. Genet. 46 231-235 (1979)

17) Fujita, H., M. Shimazaki, T. Takeuchi, Y. Hayakawa and T. Oura:
47, + (9q-) in unrelated three children with Plasma Growth Hormon Deficiency.
Hum. Genet. 31 271-282 (1976)

18) Funderburk, S.J., R.S. Sparkes and I. Klysak:
The 9p-Syndrome
Med. Genet. 16 75-79 (1979)

19) Genest, P., J. Roussy, F.B. Genest et C. Dumas:
La Trisomie 9p. Un cas de translocation t(9;22) (p11;p11) mat chez une fillette.
L'union Médicale du Canada 106 956-959 (1977)

20) Gustavson, K.-H. and J. Wahlström:
Trisomy 9p Syndrome and XYY Syndrome in Siblings
Clin. Genet. 11 67-72 (1977)

21) Hansmann, I. and J. Keutel:
A subteloric Chromosome 9 in a Dysplastic 18- year-old Boy with Dissociated Mental Development
Hum. Genet. 30 287-289 (1975)

22) Hertl, M.: Pädiatrische Differentialdiagnose
Thieme-Verlag Stuttgart (1977)

23) Herva, R. and M. Koivisto:
Trisomy 9p with i(9p) and t(9q18p)
Hum. Genet. 50 237-240 (1979)

24) Hienz, H.A.: Chromosomenfibel
Thieme-Verlag Stuttgart (1971)

25) Hoo, J.J., M.I. Parslow, R.L. Shaw and A.M.O. Veale: Complex de novo rearrangement of chromosome 9 with clinical features of monosomy 9p Syndrome
Clinical Genetics 16 151-155 (1979)

26) Howard-Peebles, P.N., K.M. Yarbrough, G.R. Stoddard, J.M. Rary:
Translocation 9q/13q resulting in duplication (trisomy 9pter- 9q22) and deficiency (monosomy 13pter- 13q12)
Clin.Genet. 11 46-52 (1977)

27) Inouye, T., H. Matsuda, K. Shimura, M. Hamazaki, I. Kikuta, K. Linuma and Y. Nakagome:
A Ring Chromosome 9 in an Infant with Malformations
Hum. Genet. 50 231-235 (1979)

28) Käosaar, M.E., A.-V.N. Mikelsaar, T.A. Talvik and R.V.-A. Mikelsaar:
A Case of Trisomy for the Short Arm of Chromosome No.9 (+9(p))
Hum. Genet. 34 77-80 (1976)

29) Kardon, N.B., H.R. Salwen, M.A. Krauss, J.G.Davis and E.C. Jenkins:
De novo Trisomy 9pter- q13
Hum.Genet. 37 149-153 (1977)

30) Khan, P.M. and E.B. Robson:
Report of the commitee on the genetic constitution of chromosome 9
Cytogenet. Cell Genet. 22 106-110 (1978)

31) Kuroki, Y., S. Yokota, H. Nakai, Y. Yamamoto and I. Matsui:
A Case of 9p- Syndrome
Hum. Genet. 38 107-111 (1977)

32) Lurie, I.W., G.I. Lazjuk, D.B. Gurevich and S.S. Usoev:
Genetics of the +p9 Syndrome
Hum. Genet. 32 23-33 (1976)

33) Mace, S.E., M. N. Macintyre, K.B. Turk and W.E. Johnson:
The trisomy 9 Syndrome: Multiple congenital anomalies and unusual pathological findings
The Journal of Pediatrics 22 446-448 (1978)

34) Mason, K.E., D.A. Spencer and A. Rutter:
A Case of partial (9p) trisomy in a family with balanced translocation 46, XX, t (1p+9q-)
J. Med. Genet. 12 310-314 (1974)

35) Moirot, H., C. Fessard et J. Hémet:
Trisomie 9p par t (2;9) (q36;q31) mat.
Ann. Génét. 20 45-51 (1977)

36) Moll, H.: Pädiatrische Erscheinungsbilder
Thieme-Verlag Stuttgart (1975)

37) Mulcahy, M.T. and J. Jenkyn:
The 9p trisomy Syndrome: Two further cases araising from different familial translocations
Clinical Genetics 8 199-204 (1975)

38) Nakajima, S., M. Yanagisawa, S. Kamoshita and Y. Nakagome:
Mental Retardation and Congenital Malformations Associated with a Ring Chromosome 9
Hum. Genet. 32 289-293 (1976)

39) Neuhäuser, G., J.M.O. Pilz: Mißbildungs-Retardierungssyndrome, Definition und Einteilung zur Kinder- und Jugendpsychiatrie. 3
265-299 (1975)

40) Orye, E., H. Verhaaven, H. van Egmond and A. Devloo-Blancquaert:
A new case of the trisomy 9p syndrome
Clinical genetics 7 134-143 (1975)

41) Pavone, L., F. Mollica, G. Sorge, F. Sciacca, A. D' Agata, K.M. Laurence:
Une nouvelle observation de monosomie partielle 9
Ann. Génét. 21 186-188 (1978)

42) Povey, S., Y. Boyd, M.E. Duncan, S.J. Jeremiah and B. Carritt:
Factors affecting the expression of genes on chromosome 9
Cytogent. Cell Genet. 22 461-464 (1978)

43) Qazi, Q.H., A. Masakawa, C. Madahar and R. Ehrlich:
Trisomy 9 Syndrome
Clin. Genet. 12 221-226 (1977)

44) Rethuré, M.O., L. Larget-Piet, D. Abonyi, M. Boeswillwald, R. Berger, S. Carpentier, J. Cruveiller, D. Dutrillaux, J. Lafour-Cade, M. Peeneau et J. Lejeune:
Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome 9. Individualisation d'une Nouvelle entite morbide
Ann. Génét. 13 217-232 (1970)

45) Rethuré, M.O., H. Hoehn, H.D.Rott, J. Couturier, B. Dutrillaux et J. Lejeune:
Analyse de la trisomie 9p par dénaturation ménagée
Humangenetik 18 129-138 (1972)

46) Rethuré, M.O., J. Ferrand, B. Dutrillaux, J. Lejeune:
Trisomie 9p par t(4;9) (q34;q21) mat.
Ann. Génét. 17 157-161 (1974)

47) Scheibenreiter, S., J. Szilvássy u. H. Ender:
Partielle Trisomie 9 mit teilweise erhaltenem langen Arm
Wiener Klinische Wochenschrift 8 264-267 (1976)

48) Schinzel, A.: Trisomy 9p, A Chromosome Aberration with Distinct Radiologie Findings
Radiology 130 125-133 (1979)

49) Schwanitz, G., U. Schamberger, H.D. Rott, V. Wieczorek:
Partial Trisomy 9 in the Case of Familial Translocation 8/9 mat.
Ann. Génét. 17 163-166 (1974)

50) Seabright, M., N. Gregson and S. Mould:
Trisomy 9 Associated with an Enlarged 9qh Segment in a Liveborn
Hum. Genet. 34 323-325 (1976)

51) Stengel-Rutkowski, S.:
Aberration der Autosomen Pädiatrie in Praxis und Klinik
Georg Thieme-Verlag/Gustav Fischer-Verlag (1978)

52) Šubrt, I., B. Bléhova and B. Pallova:
Trisomy 9p Resulting from Maternal 9/21 Translocation.
Hum. Genet. 32 217-220 (1976)

53) Šubrt, I., J. Janovsky and J. Jodl:
Partial Trisomy 9q- Chromosomal Syndrome
Hum. Genet. 34 151-154 (1976)

54) Sutherland, G.R., R.F. Carter and C.L. Morris:
Partial and Complete Trisomy 9: Delineation of a Trisomy 9 Syndrome
Hum. Genet. 32 133-140 (1976)

55) Tolksdorf, M., J. Kunze, G. Groß-Selbeck, K. Sperling, R.-D. Wegner, V. Wieczorek and M. Vogel:
Familial Trisomy 9p and Spinal Muscular Atrophy Clinical, Cytogenetic and Embryological Findings
Europ. J. Pediat. 126 13-27 (1977)

56) Tropp, M. R. and M. Currie:
Mosaic Trisomy 9: Two Additional Cases
Hum. Genet. 38 131-135 (1977)

57) Turleau, C., J. de Grouchy, F. Chavin-Colin, M. Roubin, P.E. Brissaud, G. Repessé, A. Safar and P. Borniche:
Partial Trisomy 9q: A New Syndrome
Humangenetik 29 233-241 (1975)

58) Wiskott, A., K. Betke: Lehrbuch der Kinderheilkunde
Thieme-Verlag Stuttgart (1977) 4. Auflage

59) Wisniewski, I., G.D. Politis and J.V. Higgins:
Partial tetrasomy 9 in a liveborn infant
Clinical Genetics 14 147-153 (1978)

60) Wyandt, H.E., F. Hecht, R.E. Magenis, D.G. Wysham and G. Prescott:
9p Trisomy Identified by Giemsa-11
Hum. Genet. 31 355-358 (1976)

61) Zabel, B., S. Hansen, U. Hillig and H. Gröting-Imhof:
A Girl with Partial Long-Arm Deletion of Chromosome 11 and Familial Pericentric Inversion of Chromosome 9.
Hum. Genet. 36 117-122 (1977)

Lebenslauf

Am 9. Juni 1955 wurde ich, Claudia Kreuzkamp, als Tochter des Hauptgeschäftsführers Willi Kreuzkamp und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Rhode, in Dortmund geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Dortmund wechselte ich 1966 zum Neuen Gymnasium in Stuttgart-Feuerbach und legte dort 1975 die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1976 an der Universität Stuttgart-Hohenheim.

Nach bestandenem Physikum im Wintersemester 1977/78 legte ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Wintersemester 1978/79 und den zweiten Abschnitt im Wintersemester 1980/81 mit Erfolg an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen ab, an der ich auch das klinische Studium fortsetzte.

Im April 1981 trat ich mein praktisches Jahr im Paracelsus-Krankenhaus in Ruit an.

Ich beendete mein Medizinstudium am 27. 4. 1982 mit bestandenem dritten Teil der ärztlichen Prüfung.